

Doktori Értekezés

A Szuperstabil Pd(0) katalizátor vizsgálata és alkalmazása C-C kötés kialakítási reakciókban

Jakab Alexandra

Témavezető:

Dr. Soós Tibor

tudományos főmunkatárs

Magyar Tudományos Akadémia
Természettudományi Kutatóközpont
Szerves Kémiai Intézet

Eötvös Loránd Tudományegyetem
Kémiai Doktori Iskola
Iskolavezető: Dr. Inzelt György

Szintetikus kémia, anyagtudomány,
biomolekuláris kémia program
Programvezető: Dr. Perczel András

2014

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés	6
2. Irodalmi áttekintés.....	7
2.1. Átmenetifémek által katalizált kapcsolási reakciók mechanizmusa	7
2.1.1. Oxidatív addíció.....	9
2.1.2. Transzmetallálás	11
2.1.3. Reduktív elimináció	12
2.2. Biaril molekulák előállítása C-H aktiválási reakciókkal.....	14
2.3. Katalizátor és ligandumfejlesztés.....	17
2.4. A palládium-katalizált kapcsolási reakciók kihívásai	22
3. Célkitűzés.....	24
4. Eredmények.....	25
4.1. A katalizátor szerkezetvizsgálata	25
4.1.1. A katalizátor fontosabb fizikai tulajdonságai.....	29
4.1.2. A katalizátor stabilitásának értelmezése	30
4.2. A Szuperstabil Pd(0) katalizátor alkalmazása keresztkapcsolási reakciókban	34
4.2.1. A katalizátor alkalmazása Suzuki reakciókban.....	34
4.2.2. A katalizátor alkalmazása Heck reakcióban.....	42
4.2.3. A katalizátor alkalmazása Sonogashira reakcióban	46
4.2.4. <i>A keresztkapcsolt termékek palládiumtartalmának meghatározása</i>	50
4.3. A Szuperstabil Pd(0) katalizátor alkalmazása C-H aktiválási reakciókban	51
4.4. A Szuperstabil Pd(0) katalizátor további gyakorlati alkalmazásai.....	55
4.4.1. A katalizátor alkalmazása áramlásos reaktorban	55
4.4.2. A katalizátor formulázása.....	58
5. Összefoglalás.....	60
6. Kísérleti rész	61

Köszönetnyilvánítás

Köszönöm témavezetőmnek, *Dr. Soós Tibornak* mindazt a támogatást, figyelmet és türelmet, amit az elmúlt évek során nyújtott számomra. A tudományterület iránti elhivatottsága és kifogyhatatlan ötletei folyamatos inspirációt jelentettek számomra.

Köszönöm a H4Sep kft, illetve az Organochem kft. munkatársainak, hogy a kutatás kezdetén szeretettel fogadtak és az első két évben lehetőséget biztosítottak a doktori munkám elvégzésre. Külön köszönöm *Dr. Dalicsek Zoltánnak* és *Dr. Filák Lászlónak*, hogy hasznos tanácsaikkal nagyban hozzájárultak szakmai fejlődésemhez, s emellett baráti segítségükre is mindig számíthattam.

Köszönettel tartozom jelenlegi munkatársaimnak, valamint az Organokatalízis Kutatócsoport korábbi tagjainak, név szerint: *Bakos Máriának, Berkes Barbarának, Borzi Szilviának, Dobi Zoltánnak, Dorkó Évának, Dósa Zsoltnak, Dr. Erős Gábornak, Fazekas Szilviának, Fegyverneki Dánielnek, Dr. Gyömöre Ádámnak, Horváth Dániel Vajknak, Dr. Kardos Györgynek, Martin Gábornak, Dr. Mehdi Hasannak, Molnár Laurának, Moórné Hunyadi Beatrixnak, Dr. Nagy Krisztinának, Dr. Palkó Robertának, Pham Truong Sonnak, Siegl Zoltánnak, Sólyom Szabolcsnak, Szigeti Mariannak, Varga Eszternek*, és különösen *Dr. Varga Szilárdnak*, valamint *Vincze Andreának*, akik számtalan segítségükkel hozzájárultak a dolgozat elkészítéséhez.

Köszönet illeti *Dr. Pápai Imrét* és kutatócsoportját a munkám során felmerülő elméleti kémiai kérdések értelmezésében nyújtott segítségéért, *Holczbauer Tamást*, a röntgenkrisztallográfiai mérésekért, *Dr. Gömör Ágnes*t és *Dr. Drahos Lászlót* a tömegspektrometriás mérésekért, valamint a Debreceni Egyetem munkatársai közül *Dr. Nagy Lajost* a MALDI-TOF tömegspektrometriás mérésekért és *Dr. Braun Mihályt* az MP-AES és FAAS mérésekért.

Szeretném megköszönni egykori témavezetőmnek, *Dr. Patonay Tamásnak* hogy egyetemi éveim kezdetén kiváló pedagógiájával és gondoskodásával érdeklődésemet a preparatív szerves kémia felé fordította, továbbá középiskolai kémia tanárnőmnek, *Tóth Magdolnának*, kinek bátorító szavai révén indultam el ezen a pályán.

Szívből köszönöm *Szlovák Szabolcsnak*, *szüleimnek*, *nővéreimnek* és *barátaimnak* az önzetlen, türelmes és elfogadó szeretetet, amellyel mindig átsegítették a nehéz pillanatokon.

Rövidítések jegyzéke

Bz	benzil
Cy	ciklohexil
CMD	concerted metalation-deprotonation
CVD	chemical vapour desorption
dba	dibenzilidén-aceton
DEM	dietoxi-metán
DMA	dimetoxi-acetamid
DME	dimetoxi-etán
DMF	dimetil-formamid
DMM	dimetoxi-metán
DMSO	dimetil-szulfoxid
dppb	difenil-foszfino-bután
dppe	difenil-foszfino-etán
dppm	difenil-foszfino-metán
FAAS	láng atomabszorpciós spektrometria
IPA	izopropil-alkohol
iPr	izopropil
MEK	metil-etil-ke-ton
mes	mezitil
MIBK	metil-izobutil-ke-tone
MP-AES	mikrohullámú plazma atomemisszós spektrometriával

NHC	N-heterociklusos-karbén
NMP	N-metil-pirrolidin
PEPPSI	pyridine-enhanced precatalyst preparation stabilization and initiation
o-tol	orto-tolil
S _E Ar	aromás elektrofil szubsztitúció
<i>t</i> Bu	<i>terc</i> butil
TOF	turnover frequency (mol átalakult kiindulási anyag/(mol katalizátor * h))
TON	turover number (mol átalakult kiindulási anyag/ mol katalizátor)

1. Bevezetés

Az elmúlt 50 évben az alkalmazott kémia jelentős fejlődésen ment keresztül, melynek köszönhetően a modern társadalmunk számára nélkülözhetetlen vegyületek, például gyógyszerek, agrokemikáliák és finomvegyszerek gyártását jóval hatékonyabb, gazdaságosabb, valamint környezetkímélőbb eljárásokkal tudjuk megvalósítani. Az új módszerek kidolgozásában vitathatatlan szerepet játszott az úgynevezett katalitikus eljárások laboratóriumi fejlesztése, majd a katalizátorok ipari alkalmazásának széleskörű elterjedése, melynek eredményeként napjaink vegyipari termékeinek 80%-át katalitikus folyamatban állítják elő.¹ Ezen módszerek alkalmazásának legnagyobb előnye, hogy csökken a reakciók energia, illetve hőigénye, a fokozott szelektivitásból adódóan pedig a melléktermékek, valamint a nehezen kezelhető hulladékok képződése visszaszorítható.

A katalitikus folyamatok jelentős részét képezik a homogén fémkomplexek által katalizált reakciók. Az alkalmazott fémkomplexek fejlesztésére irányuló kutatások az utóbbi időkben kiemelkedő nemzetközi figyelemre tettek szert, és 2005-ben a metatézis reakciók, 2010-ben pedig a palládium-katalizált keresztkapcsolási reakciók kutatásait jutalmazták kémiai Nobel-díjjal. E nívós elismerések háttérében a fémkomplexek által katalizált reakciók kiemelkedő jelentősége áll, ugyanis mindkét módszer az egyik legfontosabb szerves kémiai átalakításra, a C-C kötés kialakítására kínál új lehetőséget. Az átmenetifémek által katalizált keresztkapcsolások felfedezésüket követően viszonylag hamar ipari alkalmazást nyertek, versenytársaivá válva ezáltal a korábbi, tradicionális C-C kötés kialakítási módszereknek (Grignard-, Wittig-, aldolreakciók). Felhasználásuk számos előnye között említhető, hogy a klasszikus C-C kötés kialakítási reakcióknál sokkal jobb atomhatékonysággal és megnövekedett funkciós csoport toleranciával rendelkeznek, ráadásul alkalmazásuk során kevesebb melléktermék keletkezik.

Ezen előnyök miatt a katalizátorok fejlesztése folyamatosan az érdeklődés középpontjában áll. Az új katalizátorok szintézise és tesztelése mellett a reakciók optimálása, valamint az alkalmazási területek kibővítése is jelentős kihívás. Ebbe az izgalmas fejlesztési irányzatba kapcsolódott be néhány éve kutatócsoportunk, amikor előállítottunk egy Pd(0) komplex vegyületet, amely különleges kémiai és fizikai tulajdonságai révén ígéretes katalizátorjelöltnek bizonyult a fent említett kapcsolási reakciók megvalósítására.

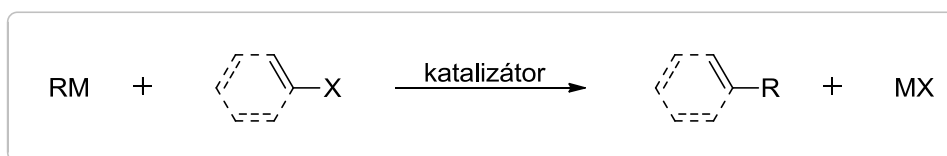
2. Irodalmi áttekintés

A katalizátorok alkalmazásának elterjedése révén a vegyipar napjainkra nemcsak megújult, de gyakorlatilag teljes mértékben átalakult. E fokozatos fejlődés fontos mérföldkövei között tartjuk számon a katalizátorok megjelenését a korai oxidációs reakciókban, majd az ammónia és a metanol gyártásban, a Ziegler-Natta polimerizációban, és nem utolsósorban a hidrogénezési reakciókban. A katalizátorok alkalmazásuk során megnövelik a katalizált reakció sebességet azáltal, hogy egy alternatív reakcióút megnyitása révén csökkenteni képesek a reakció aktiválási energiáját. Ezen vegyületek rendszerint szubsztöchiometrikus mennyiségben alkalmazhatók a reaktánsokhoz képest, az egyensúlyi helyzetet pedig nem befolyásolják.

Manapság a nagy volumenű ipari gyártásokhoz, valamint a finomvegyszergyártáshoz többnyire kontakt katalízist, vagy homogén katalizátorokat alkalmaznak. A katalizált reakció típusától függően *enzimkatalizált*, *organokatalitikus* vagy *fémkomplex* által katalizált reakciókat szokás megkülönböztetni. Az utóbbi csoport központi fémjei leggyakrabban a d-mező elemei közül kerülnek ki. Az átmenetifémek szerepe a szerves kémiában és a katalitikus folyamatokban egyaránt fontos. Jelentőségük abból ered, hogy e fémek különböző oxidációs állapotokban létezhetnek, s ezen állapotok egymásba alakulása könnyen végbemegy. Ennek következtében a szerves átmenetifémeknek sokoldalú, szerteágazó és gazdag a kémiája. Ipari alkalmazásuk egyik történelmi példája az etilén acetaldehiddé történő palládium-katalizált oxidációja, amelyet Wacker-oxidációnak is neveznek.²

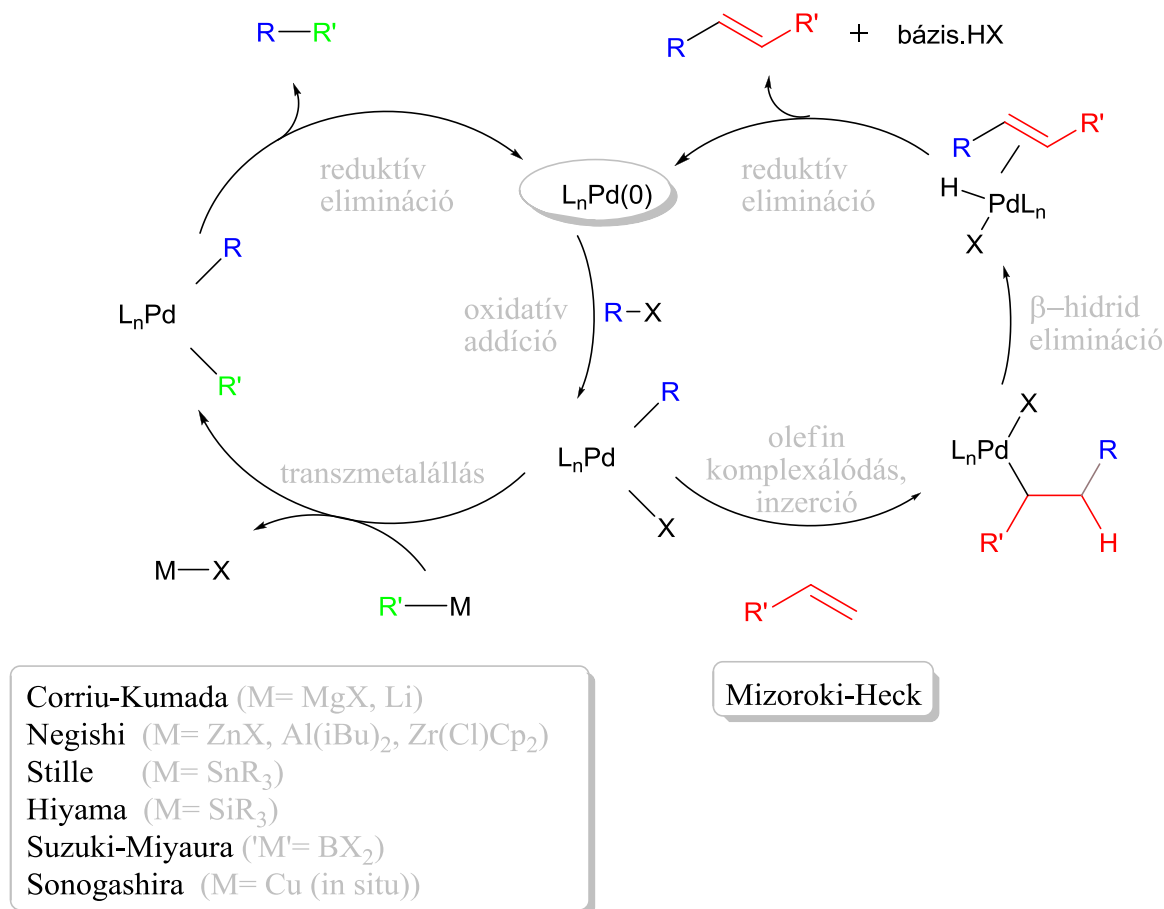
2.1. Átmenetifémek által katalizált kapcsolási reakciók mechanizmusa

A 70-es évek elején két japán kutatócsoport egyidejűleg, de egymástól függetlenül adott számot egy új, szén-szén kötés kialakítására alkalmas, katalitikus reakció felfedezéséről.^{3,4} A Grignard-reagens és aromás halogénvegyületek átmenetifém katalizálta reakciója Kumada kapcsolás néven vált ismertté. Ez volt tehát az első keresztkapcsolási reakció, amit a későbbiekben számos hasonló jellegű, mégis új módszer követett. A keresztkapcsolási reakciók közös vonása, hogy a C-C, illetve a C-heteroatom kötés kialakulása egy fémorganikus vegyület, mint nukleofil centrum és egy szerves halogénvegyület (vagy pszeudohalogén), mint elektrofil partner reakciója révén valósul meg (1. ábra). Az átalakulást leggyakrabban Pd, Ni, Cu, vagy Pt magvú komplex katalizálja.



1. ábra Keresztkapcsolási reakciók általános egyenlete

A palládium-katalizált keresztkapcsolások napjainkban elfogadott, általános mechanizmusát és a fémorganikus vegyület minőségétől függő, névvel jelölt típusait⁵⁻¹⁰ az alábbi ábrán tüntettem fel.



2. ábra Keresztkapcsolási reakciók általános mechanizmusa

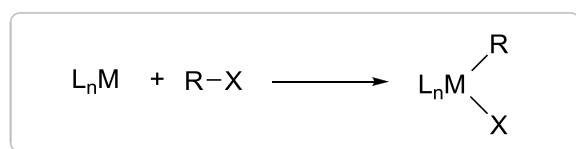
A reakciók többségénél, függetlenül a fémorganikus partner jellegétől, ugyanaz a katalitikus ciklus javasolt, amely egyszerűsítve egy oxidatív addíciós, egy transzmetallálási és egy izomerizációt követő, reduktív eliminációs lépésből áll. Kivételt képez ez alól az olefinek és szerves halogénvegyületek kapcsolására alkalmas Mizoroki-Heck reakció,¹⁰ amelynek mechanizmusa eltér az előbb említettől. Ez esetben az oxidatív addíció során kialakuló

palládium komplex egy alkénnel reagálva először π -komplexet képez, majd az alkén beékelődik a Pd-C kötésbe. Az ezt követő β -hidrid eliminációs lépésben kialakul az alkén, a katalizátor pedig a redukzív elimináció során bázis jelenlétében regenerálódik.

A keresztkapcsolási reakciók katalitikus ciklusának alapvető lépései további ligandumcserével járó reakciók sorára bonthatók fel, amelyek pontos részletei a folyamat komplexitása miatt még csak részben tisztázottak. A feltételezett mechanizmust alátámasztja, hogy az oxidatív addíció és a transzmetallálás termékét bizonyos esetekben sikerült izolálni és karakterizálni.¹¹

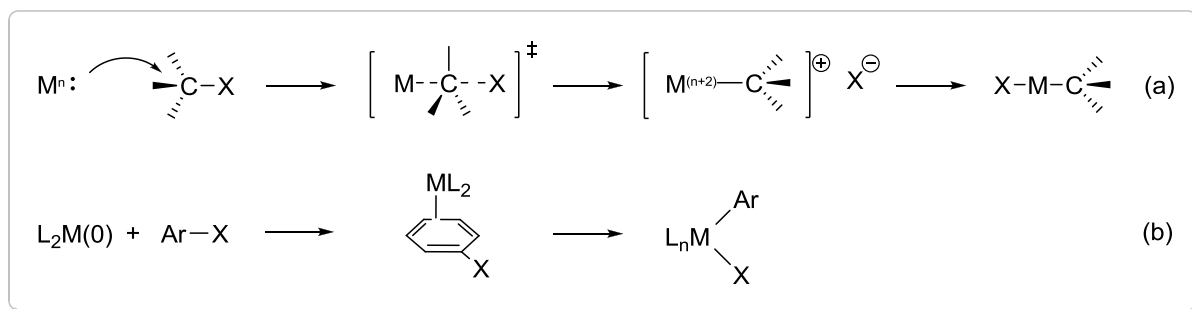
2.1.1. Oxidatív addíció

A katalitikus ciklus első lépésében egy szerves halogénvegyület (vagy egyéb elektrofil) oxidatív addíciója játszódik le az alacsony oxidációs állapotú fémkomplexre (3. ábra). A reakció során a központi fématom oxidációs száma és a komplex koordinációs száma általában kettővel nő. A telített d-alhéjú átmenetifémek fokozott készséget mutatnak oxidatív addíciós reakciókra. A d^{10} komplexekre történő oxidatív addíciós készség a Ni>Pd>Pt sorban csökken.¹² Ennek megfelelően a keresztkapcsolási reakciók katalizátorai leggyakrabban Pd vagy Ni magvú komplexek.



3. ábra Oxidatív addíció

Az oxidatív addíció, amely gyakran az egész ciklus sebességmeghatározó lépése,¹³ intenzíven tanulmányozott folyamat. A poláris szubsztrátok oxidatív addíciója a fémkomplex és a szubsztrát minőségétől, valamint a reakciókörülményektől függően többféle mechanizmus alapján valósulhat meg. Gyakori az S_N2 típusú nukleofil oxidatív addíció¹⁴ és a háromcentrumos koncertikus mechanizmus,¹⁵ de a reakció gyökösen is lejátszódhat (4. ábra). Az ionos mechanizmus alapján lejátszódó reakciók poláris oldószerben jellemzően gyorsabban mennek végbe.



4. ábra Oxidatív addíció lejátszódás SN₂ (a) és koncertikus (b) mechanizmus alapján

Az oxidatív addíció alkenil, alkinil, allil, benzil és aril-halogenidekkel egyaránt lejátszódhat, sebességét azonban a szerves halogénvegyület minősége és a távozócsoport jellege is nagymértékben befolyásolja.¹⁶ Aromás halogenidek esetén az elektronszívó csoportok jelenléte kedvez az oxidatív addíció lejátszódásának.¹⁷ A reaktivitási sorrendje az aromás nukleofil szubsztitúciókhoz hasonlóan az $\text{ArI} > \text{ArBr} > \text{ArCl}$ sorban csökken. Az aril-kloridok csökkent reaktivitása kapcsolatba hozható a szén-halogén kötéserőségekkal, amit a Ph-X kötés disszociációs energia értékek szemléltetnek: Cl (95), Br (80), I (65) (kcal/mol).¹⁸ Az aril-szulfonátok közül a triflátok gyorsabban reagálnak, mint a tozilátok. A reakció relatív sebessége a halogenidekre és a szulfonátokra nézve azonban a katalizátor minőségétől függ. A reaktivitás általában az $\text{ArI} > \text{ArOTf} > \text{ArBr}$ sorban csökken, de pl. $\text{P}(t\text{Bu})_3$ ligandum alkalmazásával az ArCl reaktívabb lehet az ArOTf -nél.¹⁹

A keresztkapcsolások során alkalmazott fémkomplexek és annak ligandumai nagymértékben befolyásolják a teljes reakció kimenetelét, így az oxidatív addíció sebességét is. A folyamat lejátszódásához alacsony oxidációs állapotú, koordinatíve telítetlen fématom jelenléte szükséges. A fémcentrum nukleofil jellege – így reaktivitása elektrofil partnerekkel szemben – σ -donor ligandumok (pl. foszfátok) jelenlétével fokozható. Hasonlóképpen a ligandumok elektronszívó csoportokkal való szubsztituáltsága tovább növeli az átmenetifém elektronsűrűségét, ezáltal elősegíti a folyamatot.

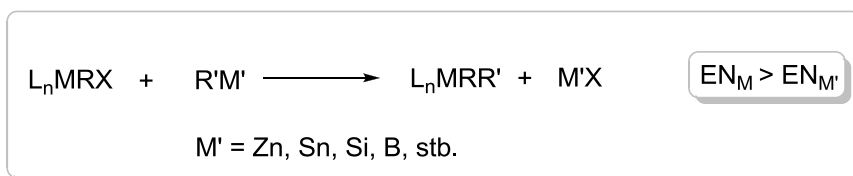
Számos kísérleti bizonyíték van arra, hogy a reakciósebesség szempontjából az elektronikus sajátságok mellett a szterikus hatások is meghatározók lehetnek.²⁰ A megfigyelések alapján a nagy térkitöltésű, egyfogú ligandumokat tartalmazó komplexek fokozott oxidatív addíciós képességgel rendelkeznek. Ez az addíciós reakciókra általában nem jellemző jelenség azzal magyarázható, hogy a szterikus zsúfoltság elősegíti a ligandumdisszociációt, megnövelve ezáltal a koordinatíve telítetlen Pd komplex koncentrációját és így az oxidatív addíció lejátszódásának valószínűségét. A legújabb eredmények megmutatták, hogy a ligandum

szterikus tulajdonságai az oxidatív addíció során keletkező Pd^{II} komplex szerkezetét is befolyásolják, amely nem zsúfolt trialkil és triarilfoszfán ligandumok jelenlétében (PCy₃, PPh₃) tipikusan [L₂Pd(Ar)X] képlettel írható bifoszfán speciesz, míg nagyobb térkitöltésű foszfánok esetén (PtBu₃, Q-phos) háromszorosan koordinált formában, [L₁Pd(Ar)X] képletű komplexként létezik.²¹

Az oxidatív addíció során kialakult komplex a leggyakrabban transzmetallálással alakul tovább, de a β–hidrogént tartalmazó szubsztrátok esetén versengő reakcióként felléphet a β–hidrid elimináció is.²²

2.1.2. Transzmetallálás

A transzmetallálás a katalitikus ciklus viszonylag keveset tanulmányozott és talán legkevésbé megértett fázisa. Definíció szerint ez a lépés egy (pszeudo)halogén és egy szerves csoport cseréje az oxidatív addíció során kialakult átmenetifém-komplex, valamint a keresztkapcsolási reakció nukleofil jellegű, fémorganikus partnere között (5. ábra).



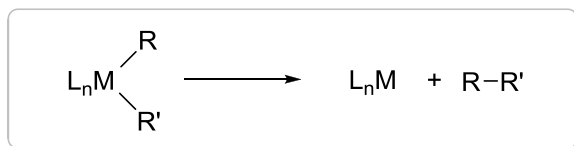
5. ábra Transzmetallálás

A gyakran reverzibilisen lejátszódó folyamatot az alkalmazott bázis és az oldószer minősége is jelentősen befolyásolhatja. A reakció nyílt vagy zárt (négycentrumos) átmeneti állapotot feltételezve is megvalósulhat.

Az alifás szerves bórvegyületek reakcióinak tanulmányozása során Soderquist és Woerpel²³ arra a megfigyelésre jutott, hogy a transzmetallálás a bórhoz kapcsolódó szénatom retenciójával játszódik le. A relatív reakciósebességeket tekintve a transzmetallálás a fémhez koordinálódni képes alkenil, alkinil és aril-csoportok esetén szintén gyorsabban játszódik le.²⁴ A transzmetallálás során keletkező, két szerves csoportot tartalmazó komplex általában transz geometriájú, amely a redukzív eliminációt megelőzően izomerizáció révén alakul át cisz szerkezetűvé. Az izomerizáció poláris oldószerekben gyorsabban játszódik le és a folyamatot a ligandum, illetve az oldószer koordinálódása elősegítheti.

2.1.3. Reduktív elimináció

A katalitikus ciklus záró lépése a reduktív elimináció (6. ábra). A reakció során az új C-C kötésű molekula kialakulása mellett a fém oxidációs száma és koordinációs szám is kettővel csökken, így a katalitikusan aktív speciesz pedig regenerálódik. A folyamat gyakorlatilag az oxidatív addícióval ellentétes irányú reakció, így ahhoz hasonló típusú átmeneti állapotokon keresztül játszódhat le.



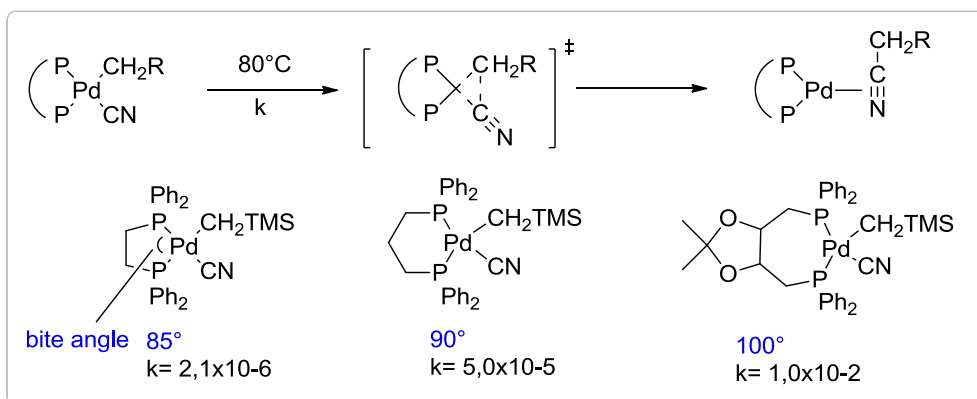
6. ábra Reduktív elimináció

A reduktív elimináció sebességét – az oxidatív addícióhoz hasonlóan – több tényező határozza meg. A megfigyelések szerint a poláris oldószerek alkalmazása ezt a lépést is gyorsítja. A d-mező első sorának fémkomplexei gyorsabban reagálnak, mint a második sor komplex vegyületei. A palládium-komplexek relatív reakciósebessége a diaril> (alkil)aril> dialkil> dimetil sorban csökken, vagyis az aril- és vinilkomplexek gyorsabban reagálnak, mint az alkil-vegyületek. Mivel az átmenetifémek aril-komplexei termodinamikailag stabilabbak, mint az alkil-komplexek, így a reaktivitás oka az átmeneti állapotok különböző stabilitásában keresendő. Ez az egyik magyarázata annak, hogy sokkal kedvezőbbek az $\text{sp}^2\text{-sp}^2$, illetve az $\text{sp}^2\text{-sp}^3$ kapcsolási reakciók az $\text{sp}^3\text{-sp}^3$ kapcsolásoknál. Az aril, vinil, alkil és alkinil csoportok elektronikus tulajdonságainak tanulmányozásakor azt állapították meg, hogy az elektronküldő csoportok jelenléte kedvez a reduktív elimináció lejátszódásának.²⁵

A ligandumok elektronikus és szterikus tulajdonságai a reduktív elimináció sebességét az oxidatív addíciónál megfigyelt tapasztalatokhoz képest ellentétesen befolyásolják. A folyamat elektronhiányos ligandumok jelenlétében gyorsabban megy végbe. Ugyancsak kedvező a nagy térkitöltésű ligandumok alkalmazása, amelyek nem csak a reduktív elimináció sebességét gyorsítják, hanem az alacsony koordinációjú palládium speciesz stabilizálása révén megakadályozzák a katalizátor dezaktiválódását is.

A kelát ligandumok fémkomplexeinél a ligandum-fém-ligandum szög, vagyis az ún. harapási szög (bite angle) változása hatással van a reduktív elimináció sebességére (7. ábra).

A redukzív eliminációkor keletkező Pd(0) preferált geometriája lineáris, így azon komplexek, amelyek nagy harapási szöggel rendelkeznek, sok esetben gyorsabban reagálnak.²⁶

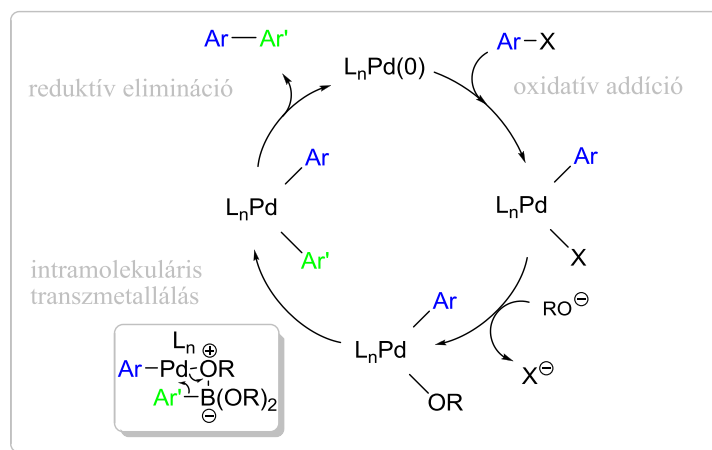


7. ábra A harapási szög hatása a redukzív elimináció sebességére

A bázis szerepe a Suzuki reakciókban

A keresztkapcsolási reakciók közül a Suzuki, a Hiyama és a Sonogashira kapcsolás, valamint a Heck reakció lejátszódása is egyaránt bázis jelenlétét igényli. A reakciókban alkalmazott bázis szerepe azonban kapcsolásonként eltérő. Egyszerűbb esetekben, pl. a Heck reakció és a Sonogashira kapcsolás során a bázis a reakció melléktermékeként keletkező hidrogén-halogenid megkötésére szolgál.

A Suzuki reakcióban a bázis szerepe bonyolultabb, valószínűleg a transzmetallálási lépés elősegítésében is szerepet kap (8. ábra). A transzmetallálás a gyenge nukleofil sajátosságú bórvegyület esetén bázis alkalmazása nélkül valószínűleg rendkívül lassú lenne. Bázis jelenlétében azonban ($pH > 9$), az arilboronsav $[ArB(OH)_3]^-$ összegképletű hidroxil-boronát komplexet képez, amely megnövekedett nukleofilitása révén képes felgyorsítani a transzmetallálást. Bár az „ate-komplex”-nek nevezett forma jelenlétét ezidáig nem mutatták ki, kálium-fluorid alkalmazása során a hasonló úton keletkező $ArBF_3^-$ jelenlétét már igazolták.²⁷ Az alkalmazott bázis másik szerepe, hogy az oxidatív addíció során keletkező palládium komplex koordinációs szférájában helyettesíti a halogenidet, elősegítve ezáltal az intramolekuláris transzmetallálást.²⁸

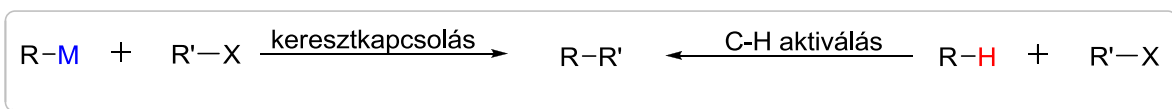


8. ábra Suzuki reakció: a bázis szerepe a katalitikus ciklusban

Suzuki reakciók bázisaként leggyakrabban kálium- vagy nátrium-karbonátot, foszfátot, hidroxidot vagy alkoxidot használnak.

2.2. Biaril molekulák előállítása C-H aktiválási reakciókkal

Az elmúlt évtizedben egyre több olyan tudományos közlemény látott napvilágot, amelyben biaril molekulák szintéziséhez nem keresztkapcsolási reakciókat, hanem egy viszonylag új, reakciótípust, a C-H aktiválási reakciót alkalmazzák. Bár a szén-hidrogén kötés szelektív hasítása és funkcionálizálása már régóta foglalkoztatja a fémorganikus vegyészeket,²⁹ a tudományterület viszonylag lassan indult csak fejlődésnek, napjainkra azonban a szerves szintézisek megvalósításának egyik fontos eszközévé vált.³⁰ A C-H kötés átalakításának nehézsége alapvetően két okra vezethető vissza, amelyek a kötés csökkent reaktivitásában valamint a reakciók szelektivitásának hiányában keresendők. A C-H aktiválási reakciók családjának egy fontos csoportját képezik azon módszerek, amelyek új C-C kötés kialakítására kínálnak lehetőséget. A direkt arilezési reakciókban a biaril molekulák egy halogénvegyület és egy egyszerű, funkcionizálatlan aromás rendszer reakciója révén állíthatók elő (9. ábra).³¹

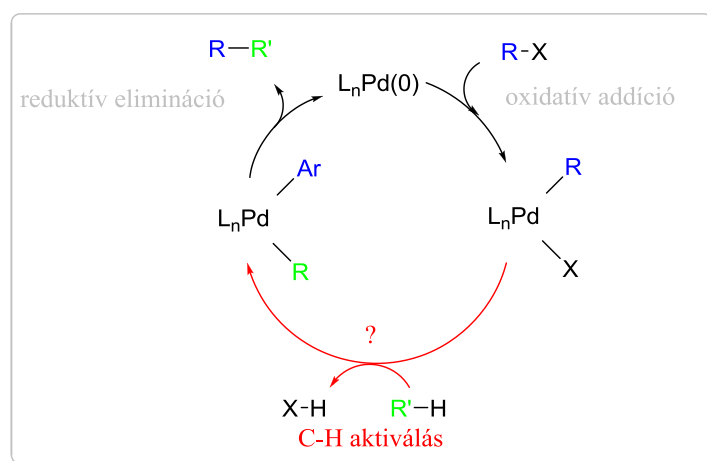


9. ábra Keresztkapcsolási reakciók és C-H kötés aktiválási reakciók általános sémája

A fenti folyamatot a keresztkapcsolási reakciókhoz hasonlóan átmenetifémek katalizálják. Míg a klasszikus keresztkapcsolási reakciókhoz mindkét kapcsolni kívánt molekula előzetes

aktiválása elengedhetetlen, addig a C-H aktiválási reakciók nem igénylik fémorganikus nukleofil partner jelenlétét. Ezáltal az adott szintézisek rövidebb úton, jobb atomhatékonysággal, kevesebb energia befektetésével és kevesebb hulladékot eredményezve mehetnek végbe.

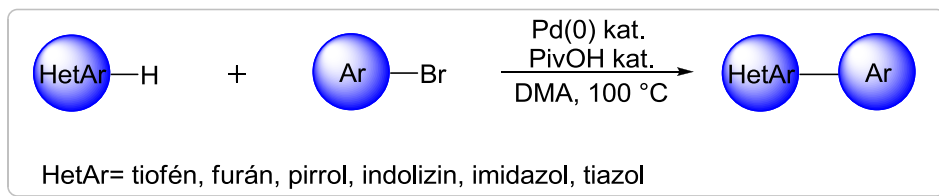
A direkt arilezési reakciók katalitikus ciklusa jelenleg még csak részben ismert. Az általánosan elfogadott mechanizmus szerint a reakció nyitólépése a keresztkapcsolásokhoz hasonlóan a halogénvegyület oxidatív addíciója a fémcentrumra (10. ábra). Az oxidatív addíció során keletkező termék biaril-komplexszé történő átalakulásának megértésére intenzív kutatások folynak. Jelenleg az aromás elektrofil szubsztitúciót (S_EAr), valamint az összehangolt metallálás-deprotonálódást (concerted metalation-deprotonation, CMD) feltételező mechanizmus tűnik valószínűnek. A reakció zárólépése a redukzív elimináció, amely során a biaril molekula távozik a fém komplexről, amely aztán visszatér a katalitikus ciklusba.



10. ábra C-H aktiválás egyszerűsített katalitikus ciklusa

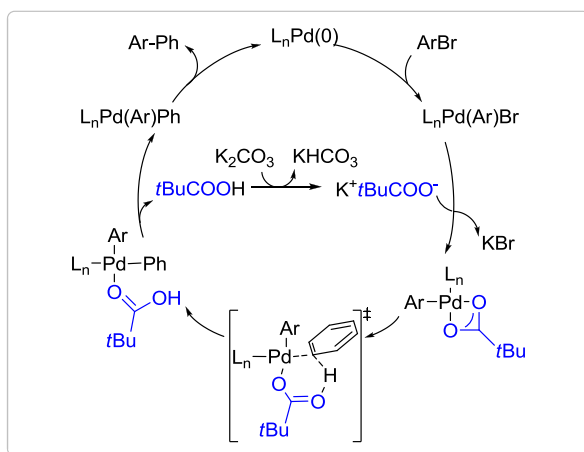
A direkt arilezés reakciókat számos átmenetifém katalizálhatja. A közlemények többségében második sorbeli átmenetifémeket, palládiumot, ruténiumot vagy ródiumot alkalmaznak. Ezek közül is leggyakrabban az aromás és a heteroaromás vegyületek palládium katalizált reakcióival találkozhatunk, melyek intramolekulárisan és intermolekuláris egyaránt végbemehetnek.³² A reakciókban az elektrofil partner szerepét aril-jodidok, bromidok, kloridok, triflátok mellett más vegyületek, például hipervalens jódreagensek is betölthetik.

A biaril-molekulák előállítására alkalmas C-H aktiválási reakciók egy fontos részét képezi egy kanadai kutatócsoport által sokat vizsgált és tökéletesített reakció típus, amely aromás és heteroaromás vegyületek kapcsolását is lehetővé teszi.³³



11. ábra Heteroatomot tartalmazó biaril egységek szintézise pivalinsav jelenlétében végrehajtott palládium-katalizált C-H aktiválási reakcióban

A Fagnou csoport számos természetes vegyület előállítását oldotta meg a 11. ábra feltüntetett reakció alkalmazásával, amely szintézis kulcsa többek közt a pivalát alkalmazásában rejlik.³⁴ A pivalát szerepe a reakcióban még nem teljesen tisztázott. Szerepelhet egyfelől bázisként, elősegítve a C-H kötés hasadását, vagy segítheti a foszfán disszociációját is, illetve megelőzheti a katalizátor foszfánfelesleg jelenlétében végbemenő inhibícióját. A reakció leírására a Fagnou csoport a 12. ábrán látható mechanizmusjavaslatot tette.³⁵ Eszerint a C-H aktiválás összehangolt metallálás-deprotonálódást (CMD) feltételező mechanizmussal játszódik le.



12. ábra Pivalinsav szerepe C-H aktiválási reakciókban

A halogenid oxidatív addíciója során keletkező komplexről a bromid ion eliminációját a bázis jelenlétében „in situ generált” pivalát segíti. Ezután az aromás vegyület a pivalát koordinációját követően, az ún. CMD átmeneti állapoton keresztül lép be a katalitikus

ciklusba. Az így keletkező komplexből a pivalát távozását követően a redukív elimináció révén jutunk a kapcsolt termékhez.

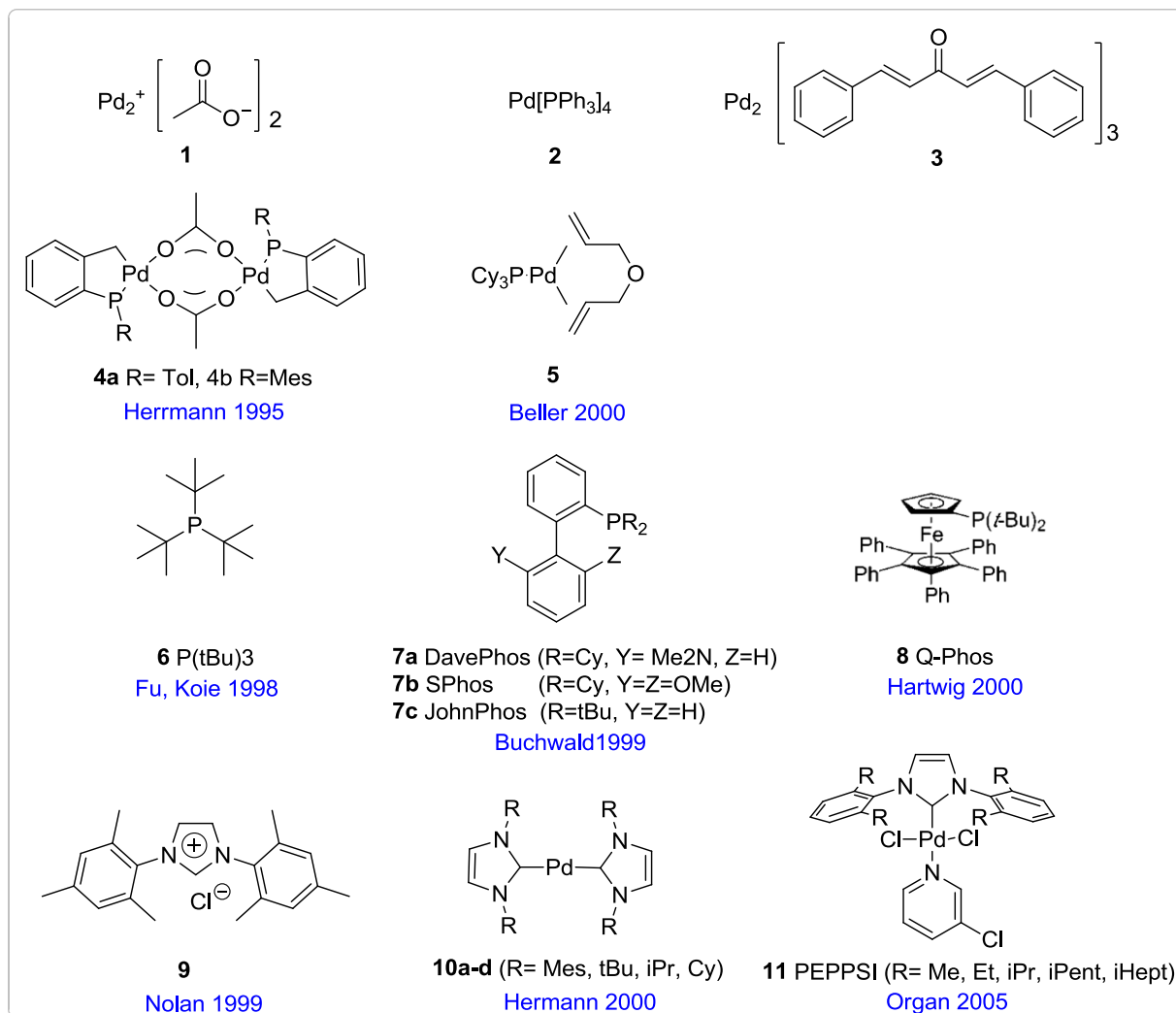
2.3. Katalizátor és ligandumfejlesztés

A bevezetőben már említettük, hogy a keresztkapcsolási reakciók leggyakrabban alkalmazott katalizátorai palládium- és nikkel-komplexek. Általában igaz, hogy a kedvezőbb árú nikkel tartalmú katalizátorok reaktívabbak, ugyanakkor érzékenyebbek is, mint a drágább palládium vegyületek. Ebből adódik, hogy nikkel-komplexek alkalmazásával sok esetben a kevésbé reakcióképes aromás klórvegyületek kapcsolása is viszonylag könnyen megvalósítható. Ugyanakkor az aril-bromidok és jodidok reakciói során a nikkel-komplexek esetén jóval gyakrabban tapasztalták a homokapcsolt melléktermék megjelenését,^{8c} mint a palládium katalizált reakciókban. A két fém eltérő katalitikus viselkedése szoros összefüggésben lehet a reaktivitás-szelektivitás elvével, miszerint a kevésbé reaktív reagens (azaz a palládium-komplex) a szelektívebb. A szelektivitás kiemelkedő fontossága, továbbá a nikkel-vegyületek karcinogén hatása miatt a legtöbb fejlesztés napjainkban a palládium alapú komplexekre fókuszál, ezért a következőkben ezen katalizátorokat mutatom be részletesen.

A '90-es években az aril-bromidok és jodidok kapcsolásához gyakran alkalmaztak palládium-acetátot (**1**) vagy kloridot trifenilfoszfán ligandummal kombinálva. Mivel a katalitikus ciklus első lépése, az oxidatív addíció lejátszódása zero oxidációs állapotú palládium jelenlétét feltételezi, ezen Pd(II)-vegyületek gyakorlatilag prekatalizátornak tekinthetők, amelyekből az aktív speciesz feltehetőleg a ciklusba való belépés előtt, a fém redukciója révén keletkezik. A keresztkapcsolások során gyakran alkalmaznak olyan komplexeket, amelyek eleve zero oxidációs állapotú palládiumot tartalmaznak. Ezen csoport legfontosabb képviselői a Pd(PPh₃)₄ (**2**) és a Pd₂(dba)₃ (**3**). Utóbbi vegyületet leggyakrabban trifenilfoszfán ligandum jelenlétében alkalmazzák. Manapság ezeket a komplexeket nem sorolják a legreaktívabb katalizátorok közé, mégis a hozzáférhetőségük és alacsonyabb áruk miatt az egyik leggyakrabban alkalmazott katalizátorok az akadémiai kutatások és az ipari szintézisek során.³⁶

A keresztkapcsolási reakciók egyre bővülő alkalmazásaival párhuzamosan megnőtt az igény a minél nagyobb teljesítőképességű katalizátorok fejlesztésére. Ennek következtében az elmúlt

években számos új katalizátor és ligandum látott napvilágot.³⁷ Néhány fontos szerkezet a 13. ábrán látható.



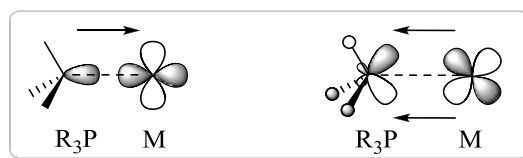
13. ábra A ligandumfejlesztés főbb mérföldkövei

Herrmann és munkatársai 1995-ben számoltak be a gyűrűs palládium vegyületek, az ún. palladaciklusok (4) kiemelkedő termikus stabilitásáról és katalitikus tulajdonságairól.³⁸ E szterikusan erősen rendezett komplexek klórarének kapcsolását teszik lehetővé Suzuki, Heck, valamint aminálási reakciókban.

2000-ben a Beller csoport a Pd(0) monofoszfán komplexek előállításáról (5) és azok Suzuki reakciókban való sikeres alkalmazásáról adott számot.³⁹

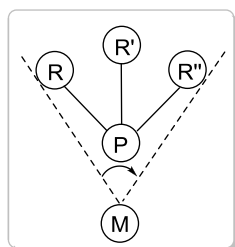
A ligandumok elektronikus és szterikus paramétereinek finomhangolása a legkülönbözőbb szerkezetű komponensek kapcsolását is lehetővé tette. A katalitikus hidrogénezési reakciókban betöltött szerepükről ismert foszfánok a fémorganikus kémia fontos ligandumai.

A foszfánok sikeres alkalmazásának alapja, hogy jó σ -donor és π - akceptor tulajdonságokkal rendelkeznek. A foszfán és a fém kölcsönhatásakor a foszfor a nemkötő, magános elektronpárjával a fém üres d-pályájára koordinál, miközben a fém megfelelő szimmetriájú d-pályája és a foszfán P-R σ^* pályája között viszontkoordináció alakul ki (14. ábra).⁴⁰



14. ábra Az átmeneti fémek és a foszfor kölcsönhatása (koordináció és viszontkoordináció)

Az ezredforduló küszöbén Fu és munkatársai felismerték, hogy a sztérikusan zsúfolt, elektrondús trialkilfoszfán ligandumok (PCy_3 , PtBu_3 (**6**)) sikeresen alkalmazhatók a kevésbé reaktív klórvegyületek kapcsolására.⁴¹ Ezen ligandumok megnövekedett elektronsűrűségük (Lewis bázicitásuk) révén stabilizálják a Pd(II)-intermediert, ezáltal kedvezve az aril-halogenid oxidatív addíciójának. Sztérikus zsúfoltságuk ugyanakkor megkönnyíti a redukzív eliminációs lépést is.



ligandum	θ°	ligandum	θ°
PH_3	87	PPh_3	145
PPhH_2	101	$\text{P}(\text{iPr})_3$	160
$\text{P}(\text{OMe})_3$	107	PBz_3	165
$\text{P}(\text{Me})_3$	118	PCy_3	170
dppm	121	$\text{P}(\text{tBu})_3$	182
dppe	125	$\text{P}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$	184
dppb	127	$\text{P}(\text{o-tol})_3$	194
$\text{P}(\text{CF}_3)_3$	137	$\text{P}(\text{mes})_3$	212

15. ábra Néhány foszfán ligandum Tolman-féle kúpszöge

A sztérikus tulajdonságok fontos szerepét már igen korán felismerték²⁰ és a Tolman által bevezetett kúpszög (θ) széles körben alkalmazott módszerré vált a foszfán ligandumok sztérikus hatásainak kvantitatív jellemzésére (15. ábra). Az eredetileg foszfánokhoz tervezett módszert később amin ligandumokra is kiterjesztették.⁴²

Az elektronban gazdag foszfán ligandumok azonban gyakran érzékenyek oxigénre és/vagy nedvességre, ami gyakorlati alkalmazásukat megnehezíti. Éppen ezért praktikus megoldás, ha a szóban forgó ligandumokat $[R_3PH]^+BF_4^-$ -sóvá alakítva alkalmazzuk a reakciók során.⁴³

Heteroaromás vegyületek előállítására Buchwald és kutatócsoportja dialkil-ortobiaril-foszfán ligandumokat (**7**) használt.⁴⁴ Nagy elektronsűrűségük ellenére ezen ligandumok kevésbé érzékenyek oxigénre, melynek oka lehet, hogy a foszfor oxidációja nehezen valósulhat meg, mivel az ehhez szükséges megfelelő szimmetriájú foszfán-oxigén komplex a ligandum különleges szterikus sajátosságai miatt nem, vagy csak igen lassan alakulhat ki. E ligandumcsalád tagjai jelentősen kiterjesztették a C-C és a C-N kapcsolások lehetőségét.⁴⁵

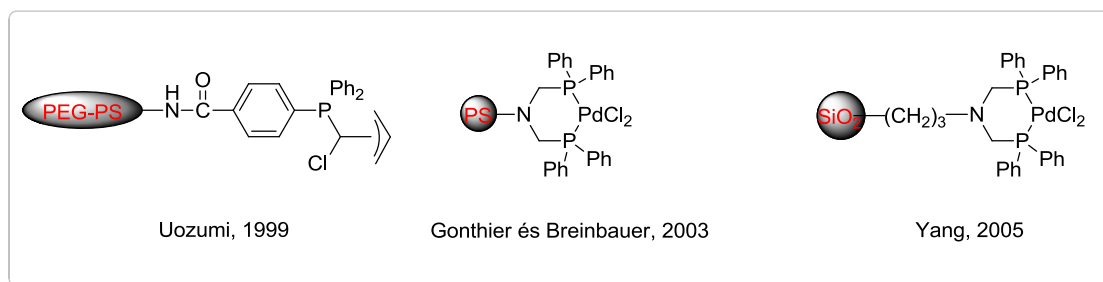
Hartwig kutatócsoportja α -arilálási reakciók során ferrocénszármazék ligandumokat (pl. QPhos (**8**)) alkalmazott sikerrel.⁴⁶

A keresztkapcsolási reakciókban a foszfán ligandumokon kívül ugyancsak eredményesen alkalmazhatók az *N*-heterociklusos karbénok is (**9**).⁴⁷ Ezek a rendkívül jó σ -donor sajátossággal rendelkező vegyületek a megfelelő imidazólium sókból bázissal történő felszabadítással állíthatók elő. A Pd(0) dikarbén-komplexek (**10a-d**) előállításáról és Suzuki reakciókban való sikeres alkalmazásáról a Hermann csoport számolt be.⁴⁸ Organ és munkatársai a Pd-NHC komplexekből piridin és halogén ligandumok jelenlétében olyan anyagokat (PEPPSI **11**) állítottak elő, amelyek nagy hőstabilitással rendelkeznek, levegőre pedig nem érzékenyek, így számos keresztkapcsolás (Suzuki, Sonogashira és Heck reakció) fontos katalizátorai lehetnek.⁴⁹

Az eddig bemutatott példák homogén katalizátorai gazdag vegyületkönyvtárak létrehozását tették lehetővé. A reakciók során felhasznált katalizátorok és ligandumok azonban közel sem tökéletesek. Sok esetben levegőre vagy nedvességre érzékenyek, általában rendkívül drágák, és nem újrahasznosíthatók. További, technológiai szempontból jelentős probléma, hogy az alkalmazott katalizátorok elválasztása a reakcióelegytől a rendszer homogenitásából adódóan körülményes, emiatt a termékek palládiumtartalma sok esetben meghaladja a megengedhető értéket. A homogén katalízis ezen hátrányai miatt az utóbbi években jelentősen megnövekedett az olyan közlemények száma, amelyek a heterogén rendszerek fejlesztésére fókuszálnak. A kutatások legfőbb célja, hogy a homogén katalizátorokkal összemérhető aktivitású és szelektivitású, ugyanakkor aktivitásvesztés nélkül újrahasznosítható heterogén katalizátorokat állítsanak elő. Az újrahasznosítás kérdésének megoldása több szempontból is

kiemelkedő fontosságú. Egyfelől a palládium meglehetősen drága, nem megújuló nyersanyag. Másrészt a homogén reakciók során keletkező hulladék kezelése költséges és jelentős környezeti terhelést is jelent.

Manapság egyre több olyan irodalmi példával találkozhatunk, amelyekben Heck⁵⁰, Suzuki⁵¹ és Sonogashira⁵² reakciókat heterogén katalizátorok segítségével hajtottak végre. A heterogén katalizátorok a legtöbb esetben valamilyen hordozóra felvitt fém, vagy fémvegyület jelentenek (16. ábra). A heterogenitást biztosító hordozóval szemben támasztott alapkövetelmény, hogy fizikailag és kémiai is ellenálló, valamint olcsó legyen. Anyagát tekintve sokféle anyagú lehet, gyakoriak a szervesetlen amorf hordozók, mint pl. a csontszén és a fémoxidok, de számos példa van a természetes vagy mesterséges zeolitok, nanocsövek, szerves gyanták és polimerek alkalmazására is. A heterogén katalizátorok előállításának nehézsége gyakran maga az immobilizálás megvalósítása, vagyis a katalizátor hordozóra való felvitele. Az immobilizálást a gyakorlatban fizikai vagy kémiai módszerekkel valósítják meg. Gyakori az adszorpció és a komplexképzés, valamint a CVD (chemical vapour desorption) alkalmazása.



16. ábra Keresztkapcsolási reakciók néhány heterogén palládium katalizátora

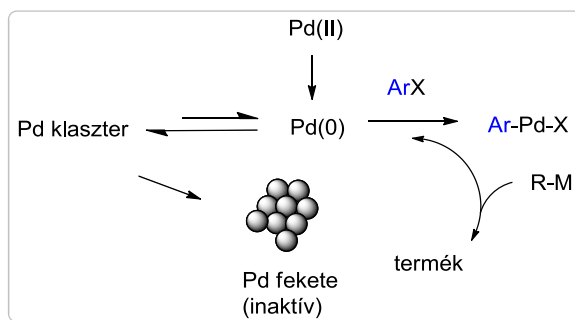
Az átmenetifémeket magas árak miatt gyakran diszpergálják porózus szilárd hordozókra, hogy ezáltal tökéletes eloszlást és biztosítsanak és maximalizálják a felület nagyságát. A heterogén katalizátorok alkalmazásának előnye, hogy a katalizátor gyakran könnyebben kezelhető, a reakció lejátszódása után a termékből egyszerű műveletekkel, pl. szűréssel vagy centrifugálással eltávolítható és esetleg újrahasznosítható.

A heterogén katalizátorok esetében azonban az aktív speciesz valódi formája általában nem ismert, vagy erősen vitatott. Gyakran felmerül a kérdés, hogy valóban heterogén katalízis játszódik-e le, vagy a katalizátor csupán heterogén palládium forrásként szolgál az adott

reakcióban, és a palládium lassú kioldódása közben a katalízis gyakorlatilag homogén módon játszódik le.⁵³

2.4. A palládium-katalizált kapcsolási reakciók kihívásai

Az átmenetifém katalizált keresztkapcsolási reakciók megbízható és hatékony módszert kínálnak tehát sp^3 , sp^2 és sp hibridállapotú szénatomok kapcsolására. A reakciók felfedezését követő intenzív katalizátorfejlesztési hullám eredményeként ma már a körülmények megfelelő megválasztásával – erősen elektronküldő, szterikusan zsúfolt ligandumok ($P(t-Bu)_3$, $P(t-Bu)_2Me$, PCy_3), palladaciklusok, illetve *N*-heterociklusos karbének jelenlétében – a kevésbé reaktív, de olcsóbb és könnyebben hozzáférhető aromás klórvegyületek kapcsolása is elérhető.⁵⁴ Az újonnan kidolgozott módszerek számos természetes vegyület és biológiailag aktív molekula szintézisét tették lehetővé, továbbá az anyagtudományi szempontból fontos anyagok előállításában is fontos szerephez jutottak. A jól látható fejlődés ellenére azonban a reakciók méretnövelése, így ipari alkalmazásuk⁵⁵ továbbra is komoly kihívást jelent. Ennek egyik alapvető oka, hogy a felhasznált katalizátorok és ligandumok drágák, alkalmazásuk pedig gyakran szabadalmi okok miatt korlátozott. További technológiai szempontból kiemelt probléma a katalizátorok alacsony hő és oxigénnel szembeni stabilitása, ami összefüggésbe hozható azzal, hogy a katalizátorok fejlesztése során a leggyakrabban a TOF növelését tartják szem előtt. A robusztusság és a stabilitás hiánya a katalizátorok tárolását és a reakciók kivitelezését egyaránt megnehezíti. Az inert atmoszféra és a viszonylag nagy mennyiségű (1-10 mol%) katalizátor alkalmazása nem csak körülményes, de gazdaságtalan is. Ugyancsak a gyenge stabilitás kellemetlen következménye a katalizátorok magasabb hőmérsékleten tapasztalható degradálódása, melynek során a katalizátorokból kialakuló fém palládium részecskék kisebb klaszterré, majd azt követően inaktív palládium-feketévé állnak össze (17. ábra).⁵⁶

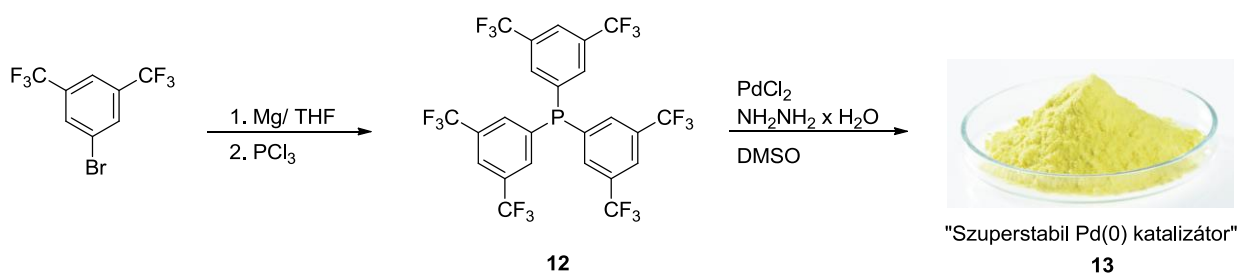


17. ábra Palládium-katalizátorok dezaktiválódása

E nem kontrollált bomlási folyamat jelentősen megnehezíti a hulladékkezelést és a reakcióelegy feldolgozását is. Mivel a végtermékek maximálisan megengedhető fémtartalma különösen az aktív gyógyszer intermedierek (API) esetén szigorú szabályok által meghatározott,⁵⁷ a palládium maradványok eltávolítása a reakcióelegyből gyakran számottevő költségnövelő tényező és sokszor komoly technológiai kihívást jelent. A fém eltávolítását a gyakorlatban szilikagélen, alumínium-oxidon vagy gyantán történő szűréssel, extrakcióval, nanoszűréssel, esetleg hőmérsékletfüggő, többkomponensű oldószerek (TMS) alkalmazásával, illetve cserélhető polaritású oldószerek (SPS) felhasználásával igyekeznek megoldani.⁵⁸

3. Célkitűzés

A korábbiakban láthattuk, hogy a keresztkapcsolási reakciókban rejlő potenciál felismerését követően kiélezett verseny indult a felhasználható katalizátorok és ligandumok tökéletesítésére. A fejlesztések célja a minél reaktívabb és szelektívebb katalizátorok előállítása, aminek eléréséhez az eddigi kutatások túlnyomó többsége a TOF növelésére fókuszált.^{53b} Az elmúlt évtizedben számos olyan publikáció látott napvilágot, amelyben sztérikusan zsúfolt, elektrondús foszfánok fejlesztéséről és alkalmazásáról adnak számot. A kereskedelmi forgalomban is elérhető katalizátorok körének folyamatos bővülése ellenére, ezeknek a molekuláknak az ipari alkalmazása a méretnövelés már ismertetett nehézségei miatt korlátozott. Éppen emiatt számos vegyület ipari szintéziséhez még ma is a könnyen hozzáférhető palládiumforrásokat, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ és $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ katalizátorokat alkalmaznak.



18. ábra A Szuperstabil Pd(0) katalizátor előállítása

Ugyanakkor viszonylag kevés irodalmi példa van az elektronhiányos foszfánok keresztkapcsolási reakciókban történő sikeres alkalmazására.⁵⁹ Ennek a területnek az alaposabb megismerése volt a célunk, amikor néhány évvel ezelőtt a korábbi katalizátor immobilizálási eredményeinket alapul véve,⁶⁰ trifluorometil csoportokkal szubsztituált, elektronhiányos foszfán ligandum (**12**) jelenlétében előállítottunk és szabadalmaztattunk egy új palládium komplexet (**13**) (18. ábra).⁶¹ Erről a vegyületről hamar kiderült, hogy az eddigi katalizátoroktól jelentősen eltérő fizikai és kémiai sajátságokkal rendelkezik. Legszembetűnőbb tulajdonsága a kiváló termikus stabilitás, melynek köszönhetően magas hőmérsékleten végzett Suzuki reakciókban alacsony töltettel, akár inert technika alkalmazása nélkül is hatékony katalizátornak bizonyult.⁶²

Ezen eredmények alapján doktori munkám során a szóban forgó molekula szerkezetfelfedezésére, stabilitás vizsgálatára, valamint különleges tulajdonságainak értelmezésére fókuszáltunk. A komplex szintézisének méretnövelése mellett célul tűztük ki a katalizátor Suzuki reakciókban történő alkalmazásának vizsgálatát, valamint a felhasználható szubsztrátok körének bővítését. Emellett szerettük volna a katalizátor alkalmazását kiterjeszteni Heck, Sonogashira és C-H kötés aktiválási reakciókra is.

4. Eredmények

4.1. A katalizátor szerkezetvizsgálata

A katalizátorok működésének megértéséhez elengedhetetlen azok pontos szerkezetének ismerete. Az általunk előállított palládium vegyület egyértelmű és minden kétséget kizáró karakterizálásához azonban az általános spektroszkópiai módszerek nem bizonyultak elegendőnek és a szerkezetmeghatározás nehézségei miatt komplex vizsgálatra volt szükség. Már az NMR spektrumok felvétele során is nehézségekbe ütköztünk, ugyanis a rutinszerűen alkalmazott deuterált oldószerek vagy nem oldották a komplexet, vagy az oldódást azonnal szemmel látható bomlás is kísérte. A sikeres NMR mérésekhez végül a mintákat oxigén kizárásával, glove-boxban, deuterált THF felhasználásával készítettük el (19. ábra).



19. ábra A katalizátor glove-boxban (bal o.) és levegőn (jobb o.) készült NMR mintája

Az így felvett ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, ^{31}P -NMR és ^{19}F -NMR spektrumok kiértékelésekor néhány fontos megfigyelést tettünk. A mérések során a szabad **12** foszfán jelétől eltérő kémiai eltolódás értékeket tapasztaltunk, valamint megállapítottuk, hogy a vizsgált vegyület szerkezete egységes. Az új vegyülethez **12** foszfánt hozzáadva, ugyancsak deuterált THF oldószer alkalmazása mellett szobahőmérsékleten, disszociációs illetve asszociációs

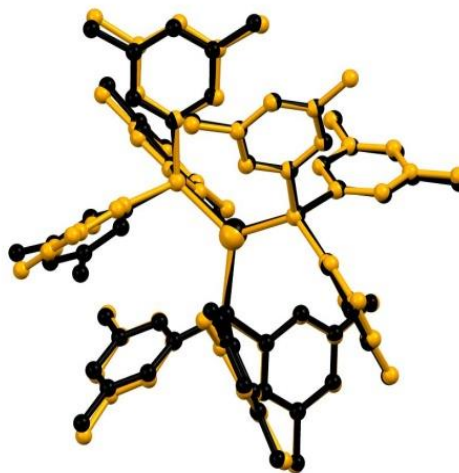
folyamatokat nem észleltünk, a kapott spektrumokban csak az általunk előállított komplexre és a szabad **12** foszfánra jellemző csúcsok jelentek meg.

A vegyület palládiumtartalmának meghatározásához szerettünk volna elemanalízist végezni, azonban a molekula vizsgálata során többszöri próbálkozás eredményeként sem sikerült reprodukálható és értékelhető adatokhoz jutnunk, aminek feltehetőleg az volt az oka, hogy a viszonylag nagy fluortartalmú minta nem tudott tökéletesen elégni.

A tömegspektrometriai mérések során MALDI-TOF készülékkel végzett vizsgálatok révén sikerült kimutatni a hármas koordinációjú, PdL_3 összegképlettel írható komplexhez tartozó tömeget, ami mellett egyébként kis mennyiségben megjelent a ligandumdisszociáció révén származtatható két, illetve egy ligandumot tartalmazó komplexhez rendelhető tömeg is. Fontos megjegyezni azonban, hogy a kontroll mérések során a $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ vizsgálatokor a négyligandumos rendszer jelenlétét nem sikerült kimutatni, ennek ismeretében a tömegspektrometriai mérések nem szolgáltak a szerkezet vitathatatlan bizonyítékául.

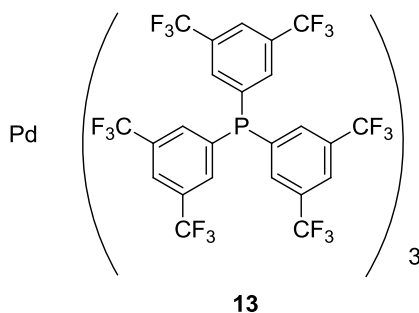
Az MP-AES és FAAS mérések eredménye alapján, miszerint a fluortartalmú komplexben a palládium 5% tömegarányban van jelen, PdL_3 összegképletre következtettünk.

A vegyület szerkezetének egyértelmű bizonyítását végül egykristály röntgendiffrakcióval sikerült megvalósítanunk. A kristálynövesztést számos eredménytelen próbálkozást követően glove-boxban készített, szobahőmérsékleten telített THF-es oldat fokozatos hűtése tette lehetővé. A hűtőben történő kristálynövesztés során sárga színű lapkristályt (LT1), míg mélyhűtőben sárga színű tűkristályt (LT2) kaptunk. E két különböző kristályszerkezet krisztallográfiai adatai ugyan kissé eltérnek egymástól, de mind a két szerkezet a hármas koordinációjú PdL_3 képlettel írható komplex jelenlétét erősítette meg (20. ábra).



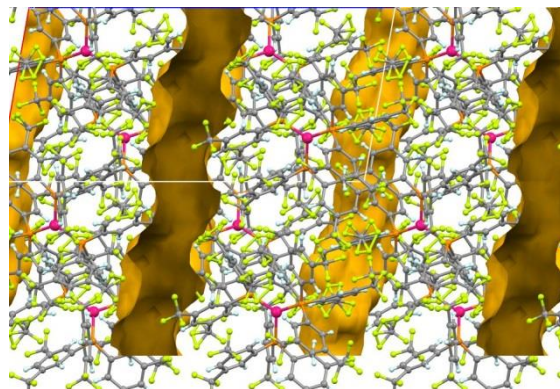
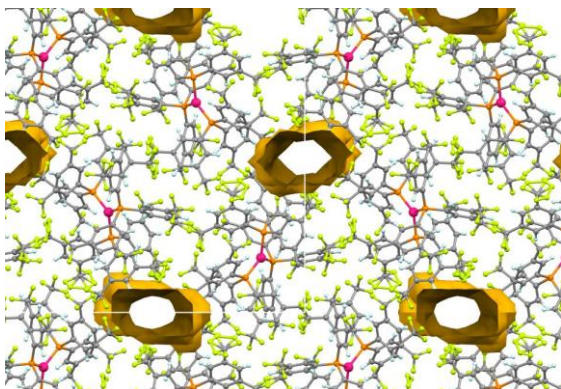
20. ábra Az átkristályosított anyag (LT2) 2 cm-es gócnak képe (bal o.), valamint az egymásra vetített LT1 és LT2 kristályszerkezetek (jobb o.)

Ezt követően már csak az volt a kérdés, hogy az egykristályt alkotó vegyület megegyezik-e a kristálynövesztés előtti mintával. Ennek eldöntésére az eredeti minta por diffrakciós felvételét összehasonlítottuk a kristályosítás során kapott vegyület porfelvételével. A két diffraktogram jó egyezést mutatott, s így már biztonsággal állíthatjuk, hogy az általunk előállított vegyület a 16 elektronos, 3 ligandummal koordinált palládium komplex (21. ábra).

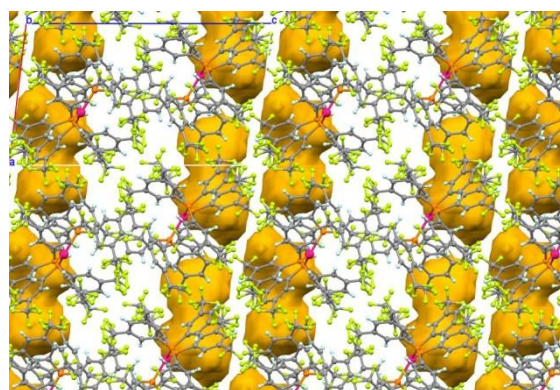
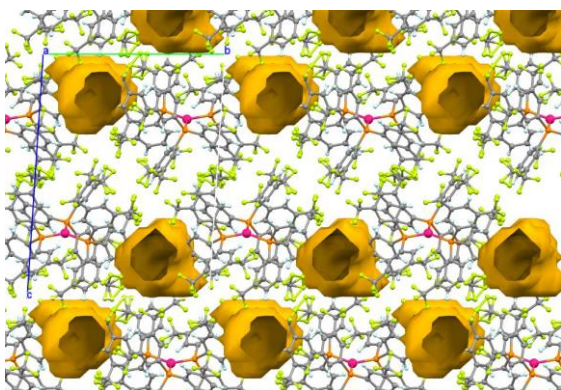


21. ábra A Szuperstabil Pd(0) katalizátor (**13**) szerkezeti képlete

Krisztallográfiai szempontból érdekes, hogy a kapott LT1 és az LT2 szerkezetek alapvetően nagyon hasonlóak, különbséget véltünk azonban felfedezni a komplexek egymáshoz viszonyított helyzetében, amely nemcsak eltérő intramolekuláris kölcsönhatásokat, de az egyes szerkezetekben fellelhető üregek alakjának különbözőségét is eredményezi. Mindkét szerkezet üregeiben megjelenik az oldószer molekula, amíg azonban az LT1 szerkezet esetén az üreg csatorna alakú, amelyből a THF könnyen kidiffundálhat, az LT2 szerkezetenél az üreg közrefogott (22. ábra 23. ábra).

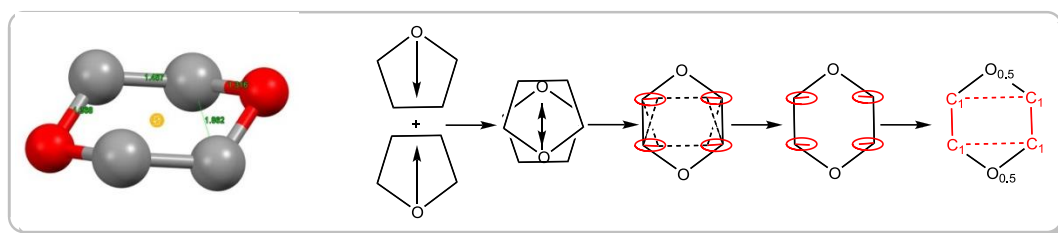


22. ábra Az LT1 kristályszerkezetben található csatorna alakja két különböző tengelynézetből



23. ábra Az LT2 kristályszerkezetben található üreg alakja két különböző tengelynézetből

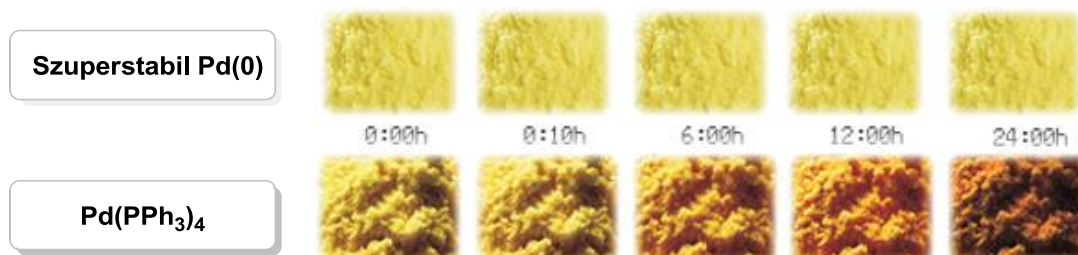
Valószínűleg ezzel magyarázható, hogy az LT1 kristály szobahőmérsékleten kisebb stabilitást mutatott, a mérés során bomlani kezdett, melynek eredményeként már az oldószer molekula átlagképe jelent meg (24. ábra). Ezzel ellentétben, a katalizátor szintézise során képződő kristályok oldószer nyomokban sem tartalmaztak és rendkívül stabilnak bizonyultak.



24. ábra A THF átlagképe, és annak kialakulása az LT1 szerkezetben

4.1.1. A katalizátor fontosabb fizikai tulajdonságai

A **13** komplex szintézisét követően annak a $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ -től eltérő, nagyfokú stabilitását tapasztaltuk. Később a vegyület stabilitásvizsgálatát a Sanofi-Aventis Zrt. együttműködésével, GLP körülmények között is elvégeztük. Ennek során három különböző tárolási körülményt alkalmaztunk. 25°C -on 60% páratartalom mellett, 30°C -on 65% páratartalom mellett és 40°C -on 75%-os páratartalom mellett vizsgáltuk a katalizátor fizikai és kémiai tulajdonságaiban esetlegesen bekövetkező változásokat. A két éves tárolási periódus alatt egyik tárolási körülmény során sem tapasztaltunk változást a katalizátor fizikai tulajdonságait illetően. A komplex megőrizte eredeti citromsárga színét, a tárolást követően felvett NMR spektrumok megegyeztek a vegyületről készült korábbi felvételekkel, valamint az általunk vizsgált Suzuki tesztreakciókban a katalizátor nem veszített aktivitásából. Ennek megfelelően a katalizátor tárolása és kezelése is sokkal kényelmesebbnek bizonyult, mint a hagyományos $\text{Pd}(0)$ katalizátoré (**2**). Ez a nagyfokú stabilitás egyébként a későbbi reakciók során is megmutatkozott, ugyanis a kapcsolási reakciók inert technika alkalmazása nélkül is sikeresen végrehajthatók voltak és a Suzuki reakciók során a katalizátor bomlására utaló palládium-fekete kiválását nem tapasztaltuk.



25. ábra $\text{Pd}(0)$ katalizátorok levegőn történő eltarthatóságának összehasonlítása

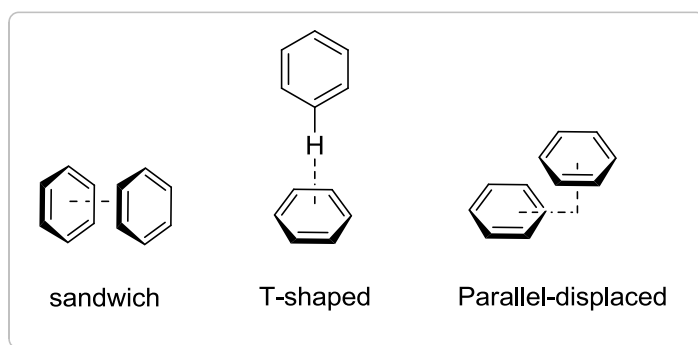
Az új katalizátor hőmérsékletemelés hatására bekövetkező fázisátalakulásait termoanalitikai módszerrel is vizsgáltuk. Differenciális pásztázó kalorimetriás (DSC) mérések során megállapítottuk, hogy a katalizátor levegőn $169,5^\circ\text{C}$ -on kezd bomlani. Csupán az összehasonlítás kedvéért említjük meg, hogy a $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ esetén ez a hőmérséklet jóval alacsonyabbnak adódott (98°C). Nitrogén atmoszféra alatt történő mérések során a **13** katalizátor még magasabb hőmérsékleten sem szenvedett bomlást és sikerült meghatároznunk az olvadáspontját is, amely 225°C .

A komplex fizikai tulajdonságait a fluoratomok jelenléte nagyban meghatározza. Amellett, hogy jelentősen megnöveli a katalizátor molekulatömegét ($M = 2117,24 \text{ g/mol}$), hidrofób

burkot képezve befolyásolja a katalizátor oldhatóságát is. Ennek megfelelően a katalizátor vízben, alkoholokban, kloroformban, DMSO-ban még magas hőmérsékleten is rosszul oldódik, szobahőmérsékleten jó oldószere azonban THF, amiben viszont oxigén jelenlétében gyors bomlást szenved.

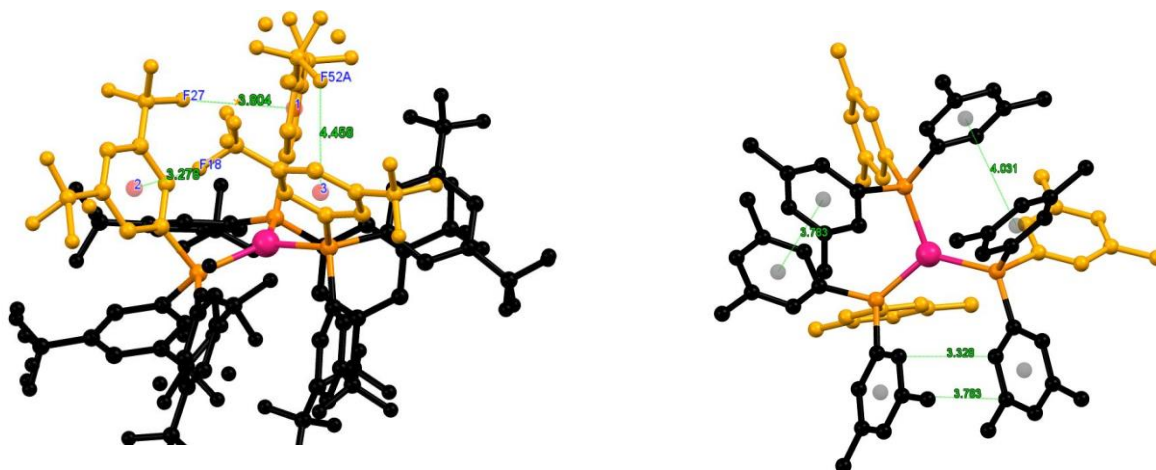
4.1.2. A katalizátor stabilitásának értelmezése

A katalizátor sztöchiometriájának megismerése mellett az egykristály röntgen diffrakcióval meghatározott szerkezetek tanulmányozása rávilágított arra, hogy a katalizátor stabilitásában valószínűleg meghatározó szerepet játszanak az úgynevezett ligandum-ligandum kölcsönhatások. Az aromás π - π kölcsönhatás (π - π stacking) nemkovalens intermolekuláris kölcsönhatás, melynek a felvett geometriától függően három különböző típusát különböztetik meg az irodalomban. A tökéletes illeszkedés (sandwich/face-to-face) mellett a kölcsönhatás egymásra merőleges (T-shaped) vagy egymáson elcsúsztatott aromás (offset/slipped) gyűrűk között is kialakulhat (26. ábra).



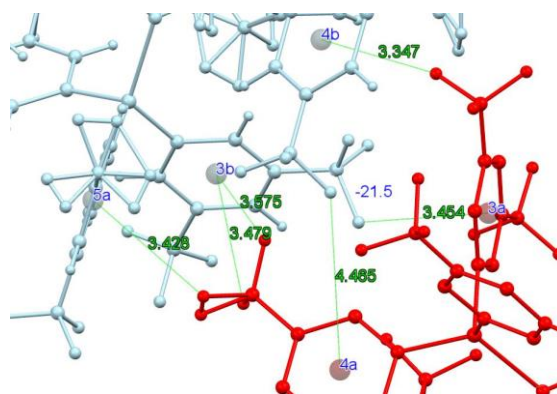
26. ábra Aromás π - π kölcsönhatások csoportosítása

A mérési eredmények alapján tehát mind az LT1, mind az LT2 szerkezetben jelentősek a komplexen belüli másodlagos kölcsönhatások. Ha a szerkezeteket alaposan megvizsgáljuk, a molekulában két típusú fenilgyűrűt különböztethetünk meg. A palládium atom és a három foszforatom által kijelölt sík egyik oldalán összesen hat fenilcsoport helyezkedik el, melyek kettésével részben fedésben állnak. A π - π kölcsönhatás ezek között a gyűrűk között alakul ki. Eközben a sík másik oldalán három, különböző foszforatomokhoz tartozó fenilgyűrű található, melyek között CF_3 - π típusú kölcsönhatás alakul ki. A komplex szerkezetét felülről nézve észrevehetjük a háromfogású szimmetria megvalósulását is (27. ábra).



27. ábra CF_3 - π (narancssárga) és π - π (fekete) intramolekuláris kölcsönhatások

A röntgenszerkezetek tanulmányozása során az intramolekuláris másodlagos kölcsönhatások mellett gyenge intermolekuláris CF_3 - π kölcsönhatásokat is sikerült azonosítanunk, amelyeket az alábbi ábrán tüntettem fel.



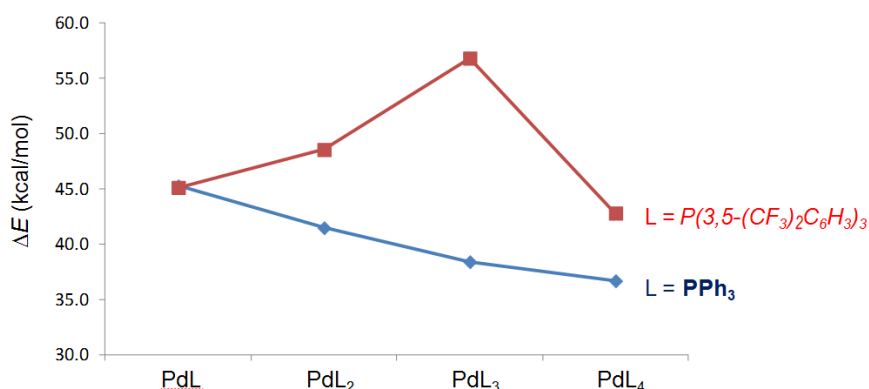
28. ábra A Szuperstabil Pd(0) katalizátor intermolekuláris CF_3 - π kölcsönhatásai

A ligandum-ligandum kölcsönhatások katalizátor stabilitásában betöltött szerepének igazolásához elméleti számításokat is végeztünk. Egy korábbi elméleti tanulmányban Norrby és munkatársai a $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_n$ sorozatra vonatkozó foszfán kötési energiákat becsülték meg DFT számítások segítségével.⁶³ E tanulmány rávilágított arra, hogy megbízható (a kísérleti tapasztalattal konzisztens) számítási eredmények csak olyan DFT módszerekkel nyerhetők, melyek alkalmasak a diszperziós kölcsönhatások leírására (pl. a B3LYP-D vagy az M06 módszerek), valamint az is kiderült, hogy a diszperziós kölcsönhatások jelentős szerepet játszanak a vizsgált komplex kialakulásában.

A diszperziós kölcsönhatásokat is figyelembe vevő, legmodernebb DFT módszert alkalmazva számításaink során meghatároztuk, majd összehasonlítottuk a különböző számú foszfán

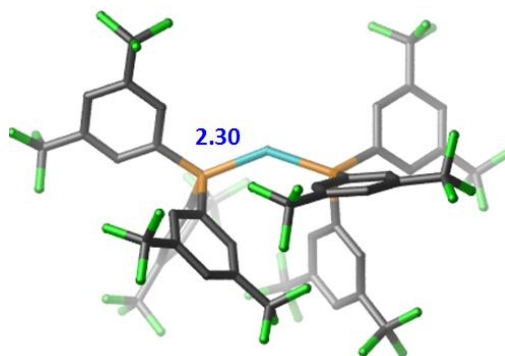
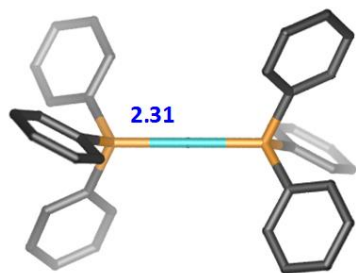
ligandumot tartalmazó komplexekhez tartozó disszociációs energia értékeket egyfelől a Szuperstabil Pd(0) katalizátor esetén, másrészt pedig a hagyományos Pd(PPh₃)₄ katalizátorra számolva (29. ábra). Ezen eredményekből megfigyelhető, hogy az egyetlen ligandumot tartalmazó, PdL jelölésű komplexek disszociációs energia értékei közel azonosak a két rendszer esetén, ami nagyon hasonló fém-ligandum kölcsönhatásokra enged következtetni.

A két (PdL₂) és különösen a három ligandumot (PdL₃) tartalmazó komplexeknél azonban jelentős a megfelelő disszociációs energiák különbsége. Míg az egyszerű trifenilfoszfán ligandumok esetén a palládium atomhoz történő újabb ligandumok koordinálódása – feltehetőleg a viszontkoordináció gyengülése révén – egyre kisebb energianyeréssel jár, addig a trifluorometil jelzett ligandumot (**12**) tartalmazó komplexek esetén a ligandumok számának növekedésével nagyobb disszociációs energia értékeket figyelhetők meg, a hármas koordinációhoz pedig kiemelkedően nagy energianyerés tartozik. Ez összhangban van az új katalizátor szerkezetével és annak stabilitásával. Az elméleti számítások során kapott eredményekből arra következtettünk, hogy a négyligandumos komplex képződése a **12** foszfán ligandumok esetén valószínűleg szterikus okok miatt nem tud megvalósulni.



29. ábra Különböző foszfán ligandumokat tartalmazó komplexek kialakulásának vizsgálata

Az elméleti számítások eredményei tehát összhangban vannak a röntgenszerkezetek tanulmányozása során tett megfigyelésekkel. A ligandum-ligandum kölcsönhatások fontos szerepére hívta fel a figyelmet a számítások során kapott PdL₂ komplexek téralkatának vizsgálata is, hiszen míg a trifenilfoszfán esetén a kétligandumos komplex lineáris szerkezetű, addig a **12** foszfán jelenlétében a komplex szerkezete hajlított, aminek oka feltehetőleg a két aromás rendszer, illetve az aromás rendszer és a trifluorometil csoportok között kialakuló kölcsönhatások stabilizáló jellegében keresendő. Ez a hajlított szerkezet egyúttal valószínűleg elősegítheti a harmadik ligandum koordinálódását is.



30. ábra Eltérő foszfán ligandumokat tartalmazó komplexek szerkezetének összehasonlítása

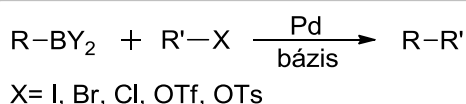
Látható tehát, hogy az átmenetifémek koordinációs kémiájának megértését szolgáló 18 elektronos szabály a Szuperstabil Pd(0) katalizátor esetén nem érvényesül. *Fontos megjegyezni azonban, hogy ez a teória, amely arra az elméleti feltevésre épül, hogy a ligandumok elektronokat képesek donálni az átmenetifémek 9 elérhető vegyértékhéjára, inkább irányelvnek, mintsem szigorú szabálynak tekinthető.* Napjainkban egyre inkább elfogadott az a nézet, hogy a legtöbb átmenetifém esetén a p pályák energiája túl magas ahhoz, hogy azok a vegyértékkötésben részt vehessenek.⁶⁴ A 18 elektronos szabálytól való eltérés leggyakrabban a d-mező jobb alsó sarkának elemeinél, pl. Rh, Pd, Ir, Pt esetén tapasztalható.

Az elméleti számítások által kapott eredmények legfontosabb üzenete, hogy a diszperziós kölcsönhatások meghatározó szerepet töltenek be a **13** komplex stabilitásában, ami összhangban van azon kísérleti megfigyelésekkel, melyek szerint a vonzó jellegű diszperziós erők bizonyos vegyületek esetén felülírják a kovalens kölcsönhatások alapján várható szerkezeteket, valamint az alapvető fizikai és kémiai tulajdonságokat.⁶⁵

4.2. A Szuperstabil Pd(0) katalizátor alkalmazása keresztkapcsolási reakciókban

4.2.1. A katalizátor alkalmazása Suzuki reakciókban

A szerves boronsavak és halogénvegyületek palládium katalizált reakciója, vagyis a Suzuki-Miyaura reakció⁸ az egyik legfontosabb és leggyakrabban alkalmazott C-C kötés kialakítási módszer a keresztkapcsolások között (31. ábra).

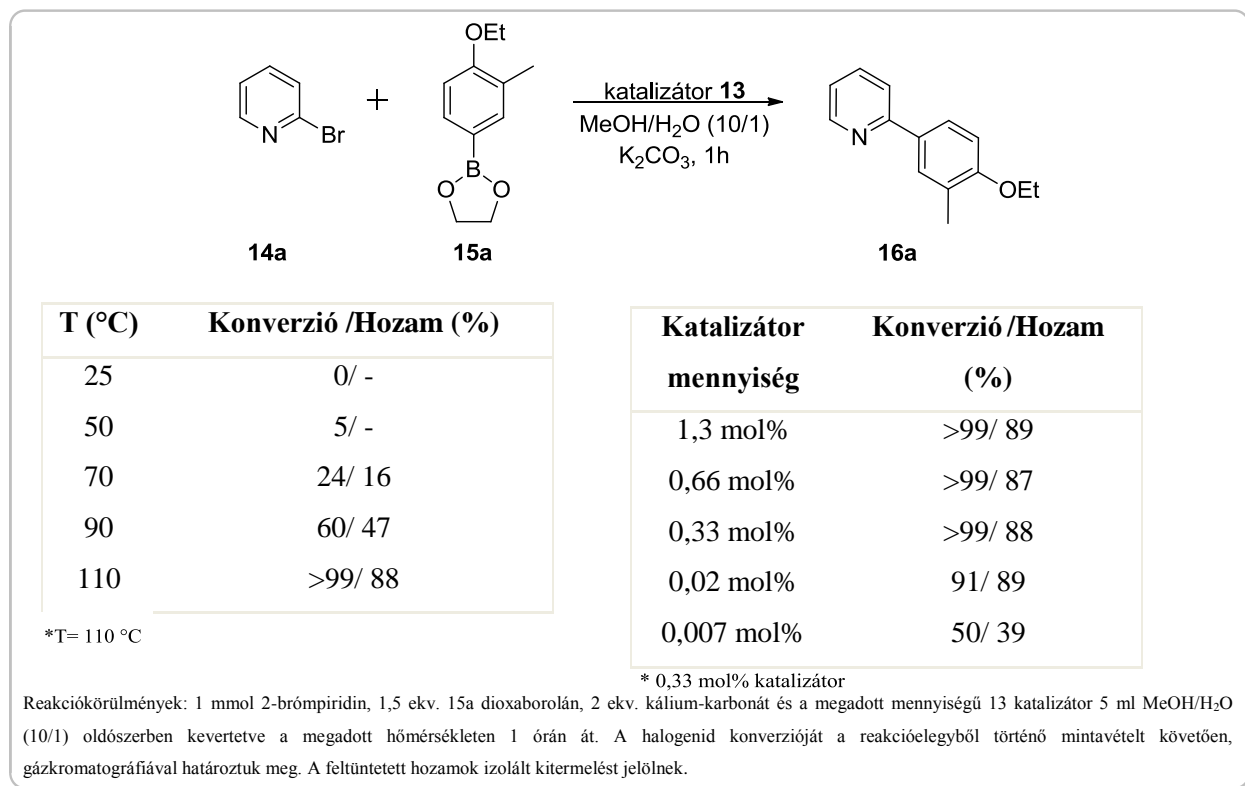


31. ábra A Suzuki reakció általános sémája

A reakció figyelemreméltó funkciós csoport toleranciája révén olyan vegyületek előállítására is lehetőséget kínál, amely más módszerekkel nem, vagy csak körülményesen lenne megvalósítható. A kapcsolás során nukleofil partnerként alkalmazott boronsavak, valamint azok nyílt láncú és gyűrűs észterei viszonylag egyszerűen előállíthatók. A szintézis szerves lítium-, vagy magnézium-vegyületek és trialkilborátok reakciójával, telítetlen szénhidrogének hidrobórlásával, terminális alkinek halobórlásával vagy egyéb, akár palládium katalizált reakciókkal is megvalósítható.⁶⁶ Emellett a szóban forgó vegyületek a kereskedelmi forgalomban is egyre nagyobb számban elérhetők. A boronsavak alkalmazásának további előnye, hogy a szén-bór kötés kovalens jellegéből adódóan nedvességre, oxigénre és hőre többnyire nem érzékenyek, a kapcsolások során pedig melléktermékként kevéssé toxikus szervesetlen bórvegyületeket adnak. Ezen ismeretek fényében nem meglepő tehát, hogy a Suzuki reakció napjaink alapvető eszközévé vált a komplex szerves molekulák laboratóriumi és ipari szintézisére.

Kutatócsoportunk előzetes vizsgálatok során már sikeresen alkalmazta a Szuperstabil Pd(0) katalizátort aromás brómvegyületek Suzuki kapcsolására. A model reakciókhoz a N-Pd interakciót és a lehetséges gyógyszerkémiai alkalmazásokat szem előtt tartva választottunk modellvegyületeket. A hőmérséklet és a katalizátor mennyiségének hozamokra gyakorolt hatását a 2-brómpiridin (**14a**) és a **15a** dioxaborolán reakciójában vizsgáltuk (32. ábra). Összehasonlítva a klasszikus Pd(PPh₃)₄ katalizátorral, a Szuperstabil Pd(0) ugyan magasabb hőmérsékleten (~110°C), de kisebb mólarány (< 1 mol%) mellett volt alkalmazható, és az

általunk vizsgált reakciók többségében a biaril molekulák rövidebb reakcióidő alatt, jobb hozamokkal keletkeztek. A reakciókat toluol, indol, valamint izokinolin brómszármazékainak kapcsolására is kiterjesztettük.



32. ábra Előzetes eredmények a Szuperstabil Pd(0) Suzuki reakcióban való alkalmazásáról

A fent említett Suzuki reakciókban bázisként kálium-karbonátot, oldószerként pedig MeOH/H₂O 10/1 arányú elegyét használtuk. Az oldószerkelet fizikai sajátságaiból adódóan a 110°C-on kb. 5 bar nyomás alatt lévő reakciókat célszerű erre speciálisan kialakított edényben végezni, ami azonban kényelmetlenné teheti az esetleges ipari alkalmazásokat. Ezért megvizsgáltuk, hogyan befolyásolja a reakció kimenetelét az alkalmazott oldószer és bázis minőségének megváltoztatása.

4.2.1.1. Oldószeres és bázisok tesztelése Suzuki reakciókban

Az oldószeres teszteléséhez ugyancsak a 32. ábrán bemutatott modellreakciót alkalmaztuk. Számos oldószer és bázispár kombinációját próbáltuk ki különböző hőmérsékleteken. Általában jobb hozamokat sikerült elérnünk azon reakciók esetén, amikor a szerves oldószer mellett vizet is adtunk a reakcióelegyhez. Ez arra utal, hogy a bázis oldhatósága is fontos szerepet játszik a reakciók során. A reakció a metanolhoz hasonló, de annál nagyobb forráspontú protikus oldószeres esetén már egy óra alatt teljes konverziót adott (1. táblázat).

Oldószer	Bázis	T (°C)	Konverzió 1h (%)	Konverzió 24h (%)
EtOH/H ₂ O (10/1)	K ₂ CO ₃	110	>99	-
IPA/H ₂ O (10/1)	K ₂ CO ₃	110	>99	-
<i>n</i> -BuOH/ H ₂ O (10/1)	K ₂ CO ₃	90	-	>99
<i>n</i> -BuOH	K ₃ PO ₄	90	-	>99
<i>t</i> -BuOH	K ₂ CO ₃	110	>99	-

Reakciókörülmények: 1 mmol 2-brómpiridin, 1,5 ekv. **15a** dioxaborolán, 2 ekv. kálium-karbonát és 0,33 mol% **13** katalizátor 5 ml oldószerben kevertetve a megadott hőmérsékleten 1-24 órán át. A halogenid konverzióját a reakcióelegyből történő mintavételt követően, gázkromatográfiával határoztuk meg.

1. táblázat 2-brómpiridin és **15a** dioxaborolán Suzuki reakciója protikus oldószerekben

Aprotikus oldószeresek közül az amid típusú DMF és NMP kevésbé bizonyult megfelelőnek, kálium-karbonáttal 110°C-on 24 óra alatt sem tapasztaltunk teljes konverziót. Kedvező hatása volt azonban a víz jelenlétének –amit már korábban is tapasztaltunk-, továbbá a bázis kálium-foszfátra történő cseréjének (2. táblázat).

Oldószer	Bázis	T (°C)	Konverzió 3h (%)	Konverzió 24h (%)
DMF	K ₂ CO ₃	90	54	71
DMF	K ₂ CO ₃	110	61	82
DMF/H ₂ O (10/1)	K ₂ CO ₃	110	77	-
DMF	NaO ^t Bu	90	80	91
DMF	NaO ^t Bu	110	89	98
DMF	K ₃ PO ₄	110	88	>99
NMP	K ₂ CO ₃	90	16	46
NMP/H ₂ O (10/1)	K ₂ CO ₃	90	49	67
NMP	K ₂ CO ₃	110	44	72
NMP	K ₂ CO ₃	130	40	68
NMP	K ₃ PO ₄	130	76	97

Reakciókörülmények: 1 mmol 2-brómpiridin, 1,5 ekv. **15a** dioxaborolán, 2 ekv. kálium-karbonát és 0,33 mol% **13** katalizátor 5 ml oldószerben kevertetve a megadott hőmérsékleten 1-24 órán át. A halogenid konverzióját a reakcióelegyből történő mintavételt követően, gázkromatográfiával határoztuk meg.

2. táblázat 2-brómpiridin és **15a** dioxaborolán Suzuki reakciója amid típusú oldószeresekben

Az aprotikus oldószerek sorát tovább vizsgálva fény derült arra, hogy az oldószerek megfelelő kiválasztásával a Szuperstabil Pd(0) katalizátor (**13**) alacsonyabb hőmérsékleten is jól alkalmazható. Néhány kisebb forráspontú, éter típusú oldószer esetén 24 óra alatt közel teljes konverziót tapasztaltunk, továbbá ugyancsak jó hozamokat sikerült elérnünk néhány iparilag fontos, class III típusú oldószer⁶⁷ alkalmazásakor (3. táblázat).

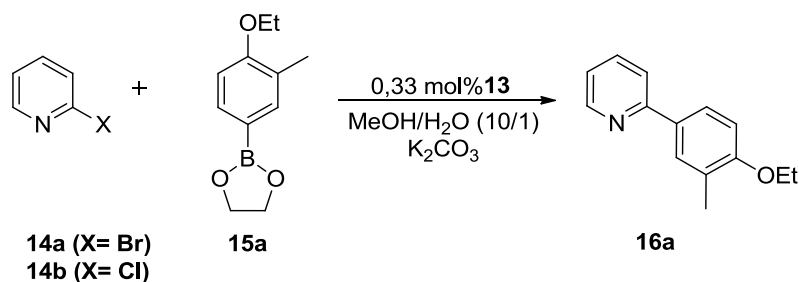
Oldószer	Bázis	T (°C)	Konverzió 3h (%)	Konverzió 24h (%)
DMSO/H ₂ O (10/1)	K ₂ CO ₃	110	95	-
MEK/H ₂ O (10/1)	K ₂ CO ₃	90	-	89
MIBK/H ₂ O (10/1)	K ₂ CO ₃	90	-	85
THF/H ₂ O (10/1)	K ₂ CO ₃	110	-	85
2M-THF/H ₂ O (10/1)	K ₂ CO ₃	90	-	90
1,3-Dioxolán	K ₃ PO ₄	75	-	85
Glicerín-formál	K ₂ CO ₃	110	-	97
DMM	K ₃ PO ₄	40	-	93
DEM	K ₃ PO ₄	85	-	99
DME	K ₂ CO ₃	110	48*	-
Hexán/H ₂ O (10/1)	K ₂ CO ₃	110	27*	-

Reakciókörülmények: 1 mmol 2-brómpiridin, 1,5 ekv. **15a** dioxaborolán, 2 ekv. kálium-karbonát és 0,33 mol% **13** katalizátor 5 ml oldószerben kevertetve a megadott hőmérsékleten 1-24 órán át. A halogenid konverzióját a reakcióelegyből történő mintavételt követően, gázkromatográfiával határoztuk meg.

3. táblázat 2-brómpiridin és **15a** dioxaborolán Suzuki reakciója aprotikus oldószerekben

4.2.1.2. Aromás klórvegyületek Suzuki kapcsolása

A brómvegyületek kapcsolásánál elért sikerek után szerettük volna a katalizátor alkalmazhatóságát kiterjeszteni a kereskedelmi forgalomban könnyebben hozzáférhető és olcsóbb, így stratégiaileg kedvezőbb klórvegyületek kapcsolására is. Ehhez próbareakcióként a 33. ábra feltüntetett 2-klórpíridin (**14b**) és a **15a** dioxaborolán kapcsolását választottuk. A 4. táblázat adataiból egyértelműen kitűnik, hogy azonos körülmények között a kevésbé reaktív 2-klórpíridin (**14b**) reakciója sokkal lassabb, mint a 2-brómpiridiné (**14a**). A konverzió közel egy nap múltán sem volt teljes, a várt terméket pedig csak gyenge hozammal sikerült izolálnunk.



33. ábra 2-halopiridin Suzuki reakciója

ArX	t (h)	T (°C)	Konverzió (%)	Hozam (%)
14a X= Br	1	110	>99	88
14b X= Cl	1	110	29	20
14b X= Cl	24	110	67	25

Reakciókörülmények: 1 mmol 2-halopiridin, 1,5 ekv. **15a** dioxaborolán, 2 ekv. kálium-karbonát és 0,33 mol% **13** katalizátor 5 MeOH/H₂O (10/1) oldószerben kevertetve 110°C-on, 1-24 órán át. A halogenid konverzióját a reakcióelegyből történő mintavételt követően, gázkromatográfiával határoztuk meg. A feltüntetett hozamok izolált kitermelést jelölnek.

4. táblázat 2-brómpiridin és 2-klórpiridin Suzuki reakciójának összehasonlítása

A jobb kitermelés elérésének érdekében célul tűztük ki az előbbi reakció optimalizálását. Mivel manapság egyre több irodalmi példa számol be különféle reakciók, köztük keresztkapcsolások mikrohullámú reaktorban végrehajtott sikeres és gyors kivitelezéséről, így a reakcióidők rövidülésének reményében ezt a módszert választottuk a reakciók megvalósításához. Kísérleteink során vizsgáltuk a hőmérséklet, az alkalmazott oldószer, a bázis és a ligandumok minőségének hozamokra való hatását. Eredményeinket az 5. táblázat foglaltam össze. Vizsgálataink során kíváncsiak voltunk arra is, hogy az adott kapcsolási reakció elvégezhető-e néhány, viszonylag gyakran alkalmazott palládium-katalizátorral (5. táblázat 1-3. sor). A Pd(PPh₃)₄ már 20 perc alatt, 130°C-on teljes konverzióval, és jó hozammal adta a várt terméket. Hasonló körülmények között, bár kisebb mennyiségű Szuperstabil Pd(0) katalizátort alkalmazva, a hozamok elmaradtak az előbbi példától. A reakcióidő és a hőmérséklet növelése is inkább a konkurens folyamatoknak kedvezett. Ezt követően kíváncsiak voltunk arra, hogy bizonyos segédligandumok alkalmazása elősegítheti-e az általunk várt termék képződését. Ennek kiderítésére a reakcióelegyhez kis mennyiségben (2-4 mol%) trifenilfoszfán ligandumot adtunk, ami pozitív hatással volt a kitermelésre. Az előbbi reakciókat magasabb hőmérsékleten megismételve már teljes konverziót, és jó hozamot sikerült elérnünk, a reakcióidő pedig jelentősen lerövidült (5. táblázat 10-12. sor). Szintén

pozitív, de kevésbé jelentős hatása volt a hozamra a Szuperstabil Pd(0) katalizátor “saját ligandumának” (**12**) kis mennyiségben történő alkalmazása. A legjobb termelést végül a **13** katalizátor és egy kétfogú ligandum, a difenilfoszfinobután (dppb, **17**) együttes alkalmazásakor kaptuk (16. sor). A dppb alkalmazásának kedvező hatása vélhetően az adott körülmények között gyorsan lejátszódó ligandumcsere folyamatoknak tulajdonítható. Fontos megjegyezni, hogy ezen ligandum jelenlétében a 130°C-on végrehajtott kísérletben a reakcióelegy megőrizte szép sárga színét, vagyis a katalizátor szemmel láthatóan nem szenvedett bomlást. Ezzel szemben a Pd(PPh₃)₄ katalizátorral végrehajtott reakció során - a nagy mennyiségű Pd-fekete kiválása következtében - a reakcióelegy megfeketedett.

	t (s)	T(°C)	Katalizátor (mol%)	Ligandum (mol%)	Konverzió (%)	16a (%)
1	20	130	2% Pd(OAc) ₂	-	76	55
2	20	130	2% Pd(Acac) ₂	-	74	26
3	20	130	2% Pd(PPh ₃) ₄	-	>99	88
4	15	120	0,25% 13	-	35	11
5	30	120	0,25% 13	-	43	13
6	15	160	0,25% 13	-	72	7
7	20	130	1% 13	-	50	15
8	20	130	1% 13	2% PPh ₃	47	23
9	20	130	1% 13	4% PPh ₃	50	22
10	20	160	1% 13	3% PPh ₃	>99	79
11	5	160	1% 13	3% PPh ₃	90	75
12	5	160	1% 13	3% PPh ₃	92	82
13	1	185	1% 13	3% PPh ₃	86	72
14	0,5	200	1% 13	3% PPh ₃	82	63
15	20	160	1% 13	3% 12	90	42
16	5	160	1% 13	2% 17	>99	91
17	10	130	1% 13	1,5% 17	92	86
18	5	160	1% 13	2% binap	99	83

Reakciókörülmények: 1 mmol 2-klórpipridin, 1,1 ekv. **15a** dioxaborolán, 2 ekv. kálium-karbonát, valamint a megadott mennyiségű katalizátor és ligandum 5 MeOH/H₂O (10/1) oldószerben kevertetve MW reaktorban a megadott hőmérsékleten és ideig. A halogénid konverzióját és a reakcióelegy termékarányát a reakcióelegyből történő mintavételt követően, gázkromatográfiával határoztuk meg.

5. táblázat 2-klórpipridin MW reaktorban végrehajtott Suzuki reakciójának optimalizálása

Korábban már említettük, hogy a katalizátor alkalmazásának első reakciói során arra a következtetésre jutottunk, hogy kis mennyiségű (10-15 V/V%) víz jelenléte a szerves oldószerek mellett kedvez a reakciók kimenetelének. Ugyanerre a jelenségre figyeltünk fel, amikor a kísérleteinket mikrohullámú reaktorban hajtottuk végre. Az oldószerkeleg víztartalmának további növelésére azonban a konverzió exponenciális csökkenését eredményezte. 25%-os víztartalomnál a halogénvegyület csupán 44%-a, 50%-os víztartalom esetén pedig csupán 30%-a alakult át.

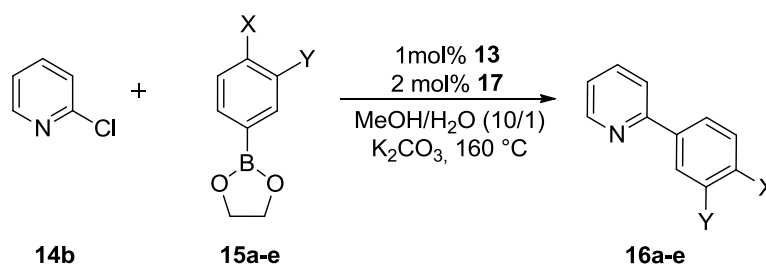
A 2-klórpiridin (**14b**) Suzuki reakcióját dimetil-formamidban, illetve annak vizes elegyében is kipróbáltuk (6. táblázat). A legjobb eredményt ekkor is a dppb (**17**) ligandum jelenlétében értük el. Abban az esetben, amikor a bázist kálium-foszfátra cseréltük, a hozam kis mértékű csökkenését tapasztaltuk. A DMF oldószerben végrehajtott reakciók esetén egyébként még a magas hőmérsékleten sem tapasztaltunk Pd-fekete kiválást, a reakcióelegyek minden esetben halvány citromsárga színűek maradtak.

t (s)	T(°C)	Ligandum (mol%)	Oldószer	Bázis	Konverzió (%)	16a (%)
20	130	2 mol% PPh ₃	DMF	K ₂ CO ₃	66	65
20	160	2 mol% PPh ₃	DMF	K ₂ CO ₃	62	61
5	130	2 mol% dppb	DMF/H ₂ O (10/1)	K ₂ CO ₃	75	71
5	140	2 mol% dppb	DMF/H ₂ O (10/1)	K ₂ CO ₃	86	83
5	140	2 mol% dppb	DMF/H ₂ O (10/1)	K ₃ PO ₄	73	71

Reakciókörülmények: 1 mmol 2-klórpiridin, 1,1 ekv. **15a** dioxaborolán, 2 ekv. bázis, valamint a megadott mennyiségű katalizátor és ligandum 5 ml oldószerben kevertetve MW reaktorban a megadott hőmérsékleten és ideig. A halogenid konverzióját és a reakcióelegy termékarányát a reakcióelegyből történő mintavételt követően, gázkromatográfiával határoztuk meg.

6. táblázat DMF oldószer alkalmazása 2-klórpiridin Suzuki reakciójában

A korábban meghatározott legjobb reakció körülmények (1 mol% katalizátor, 2 mol% dppb, MeOH/H₂O (10/1), 160°C, 5 perc) alkalmazásával elvégeztük a 2-klórpiridin kapcsolását különbözően szubsztituált dioxaborolánokkal **15a-e** (34. ábra). A várt biaril típusú **16a-e** molekulákat kitűnő hozammal sikerült előállítanunk (7. táblázat).



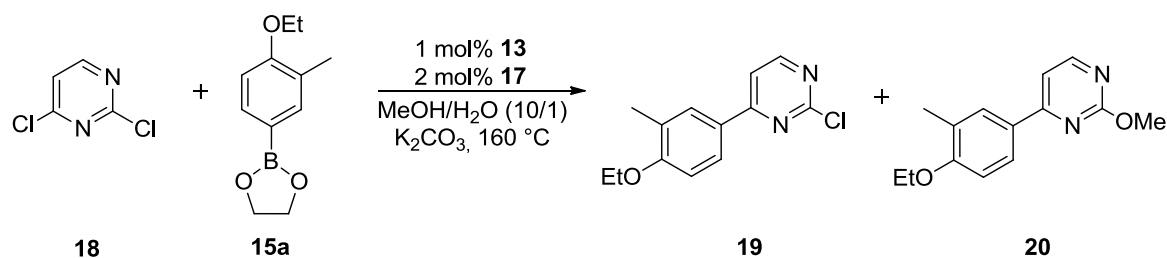
34. ábra 2-klórpiridin és a **15a-e** dioxaborolánok Suzuki reakciója

	t (s)	T(°C)	Dioxaborolán	Konverzió (%)	16a-e
1	5	160	16a : X=OEt, Y=Me	>99	91 (87)
2	5	160	16b : X=OMe, Y=Me	>99	90 (88)
3	5	160	16c : X=Me, Y=H	>99	94
4	5	160	16d : X=F, Y=H	>99	89
5	5	160	16e : X=H, Y=H	>99	97

Reakciókörülmények: 1 mmol 2-klórpiridin, 1,1 ekv. **15a-e** dioxaborolán, 2 ekv. K₂CO₃, 1 mol% **13** katalizátor és 2 mol% **17** ligandum 5 ml MeOH/H₂O (10/1) oldószerben, MW reaktorban, 160°C-on, 5 percig. A halogenid konverzióját és a reakcióelegy termékarányát a reakcióelegyből történő mintavételt követően, gázkromatográfiával határoztuk meg. A zárójelben feltüntetett adatok izolált kitermeléseket jelölnek.

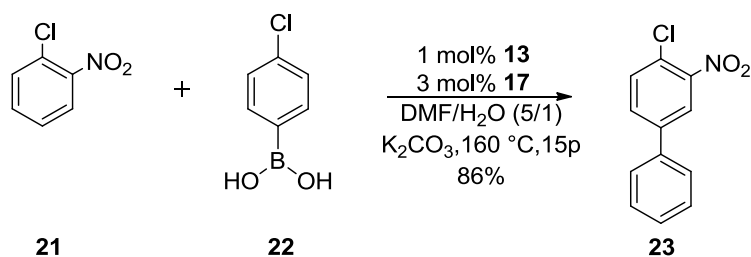
7. táblázat 2-klórpiridin kapcsolása **15a-e** dioxaborolánokkal MW reaktorban

Ezt követően arra voltunk kíváncsiak, hogy a fenti körülmények alkalmasak-e a 2,4-diklórpirimidin (**18**) **15a** dioxaborolánnal történő kapcsolására (35. ábra). E dielektrofil gyengébb konverzióval (70%) reagált, s a reakció főterméke nem a várt **19** vegyület, hanem annak éterszármazéka (**20**) volt. A klór-metoxi csere elkerülésére az oldószert DMF-re cseréltük, ekkor azonban alacsony konverziót tapasztaltunk, és a várt termék csak nyomokban képződött.



35. ábra 2,4-diklór-pirimidin reakciója **15a** dioxaborolánnal MW reaktorban

Végül a Szuperstabil Pd(0) katalizátor alkalmazását egy iparilag is fontos Suzuki reakcióban, a 2-nitro-klórfenol (**21**) és a 4-klór-boronsav (**22**) kapcsolásában is teszteltük (36. ábra).

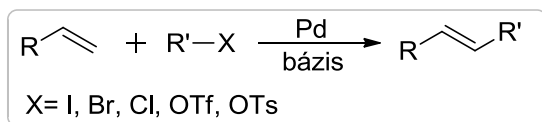


36. ábra Boscalid intermedier szintézise MW reaktorban

A reakciókörülmények optimalizálását követően (1 mol% **13**, 3 mol% **17**, DMF/H₂O (5/1), K₂CO₃, 160°C, 15p, MW) az **23** molekula szintézisét, amely a Boscalid nevű növényvédőszer hatóanyagának intermediere,⁶⁸ 86%-os hozammal sikerült megvalósítanunk.

4.2.2. A katalizátor alkalmazása Heck reakcióban

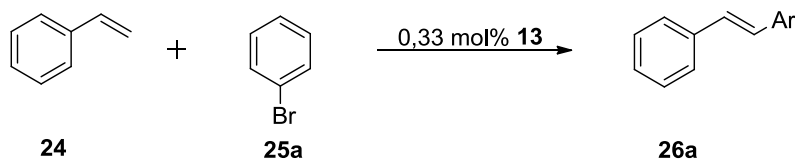
A Mizoroki-Heck reakció alkének és telítetlen halogénvegyületek bázis jelenlétében végbemenő, palládium-katalizált reakciója (37. ábra).¹⁰



37. ábra A Heck reakció általános sémája

Az elmúlt évtizedben ezen átalakítás az aril-szubsztituált olefinek előállításának egyik legfontosabb módszerré vált.⁶⁹ A reakció nem csak halogénvegyületek átalakítására alkalmas, hanem a triflátok, szulfonátok és diazóniumsók is megfelelő kapcsoló partnerek lehetnek. A reakció sok esetben aromás klórvegyületekkel is lejártszódik és akár intramolekulárisan is végbemehet. További előnye, hogy sok esetben enyhe körülmények között is jó hozammal és szelektivitással megvalósítható. Gyakran nem igényel, bonyolult és drága ligandumokat, egyes esetekben heterogén Pd-katalizátorok alkalmazását is lehetővé teszi (pl. Pd/C), valamint nagy volumenű gyártásra is alkalmas.

A bevezetőben már említettük, hogy a Heck reakció mechanizmusa, így a katalitikus ciklus lépései részben eltérnek a tipikus keresztkapcsolásokétól, de az alkalmazott katalizátorok sokszor azonosak, vagy meglehetősen hasonló szerkezetűek. Éppen ezért kíváncsiak voltunk arra, hogy a Szuperstabil Pd(0) (**13**) katalizátor felhasználható-e ezen átalakítások megvalósítására. Katalizátorunk teszteléséhez egy általánosan elfogadott modellreakciót, a sztírol (**24**) és brómbenzol (**25a**) kapcsolását választottuk (38. ábra). Mivel a Heck reakció az irodalmi példák alapján sok esetben nem igényel erélyes körülményeket, és ipari szempontból fontos lehet, hogy az átalakítás légköri nyomáson is végrehajtható legyen, a megfelelő oldószerek felderítéséhez a reakciók hőmérsékletét úgy választottuk meg, hogy az kicsivel az adott oldószer forráspontja alatt legyen. Ezekhez a reakciókhoz a Suzuki kapcsolásoknál jól bevált 0,33 mol% katalizátor mennyiséget, bázisként pedig kálium-karbonátot alkalmaztunk (8. táblázat).



38. ábra Sztírol és brómbenzol Heck reakciója

Oldószer	T(°C)	Konverzió 1h (%)	Konverzió 24h (%)	Transz (%)	Cisz (%)
MeOH	60	6	12	-	-
EtOH	75	7	14	-	-
IPA	80	2	2	-	-
<i>n</i> -BuOH	110	10	11	-	-
DMF	110	10	69	96	4
DMF	130	77	98	95	5
NMP	110	25	85	94	6
ACN	80	<1	1	-	-
MEK	80	1	5	-	-
MIBK	110	11	31	-	-
THF	60	<1	2	-	-
2-MTHF	80	3	5	-	-
1,3-Dioxalán	75	<1	1	-	-
Glicerín-formál	110	99	>99	99	1
DEM	80	4	5	-	-
Hexán	60	<1	3	-	-

Reakciókörmények: 1 mmol brómbenzol, 1,5 ekv. sztirol, 2 ekv. kálium-karbonát és 0,33 mol% **13** katalizátor 5 ml oldószerben kevertetve a megadott hőmérsékleten 1-24 órán át. A halogenid konverzióját és a reakcióelegy termékarányát gázkromatográfiával határoztuk meg.

8. táblázat Oldószeres tesztelése sztirol Heck reakciójában, K₂CO₃ bázis jelenlétében

Eredményeinkből kitűnik, hogy a Szuperstabil Pd(0) katalizátor magasabb hőmérsékleten adott jobb hozamokat, valamint a Suzuki reakciónál tapasztalt széles oldószerskála a Heck reakciónál meglehetősen leszűkült. Amid típusú oldószerekkel (NMP, DMF) és a kozmetikai iparban gyakran alkalmazott, alacsony toxicitású glicerín-formállal jó hozamokat sikerült elérnünk. A reaktivitásbeli különbségnek számos oka lehet, melyek közül az egyik lehetőség, hogy Heck reakció esetén a katalitikus rendszer (illetve a megfelelő konfiguráció) élettartama adott esetben sokkal rövidebb, mint a Suzuki kapcsolat esetén.

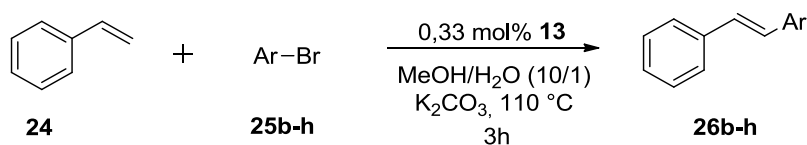
A továbbiakban arra a kérdésre kívántunk választ kapni, hogy a különböző bázisok alkalmazása milyen hatással van a reakció kimenetelére. Ehhez a már fent említett kapcsolást a Heck reakciók során gyakran alkalmazott kálium-foszfáttal, valamint trietil-amin szerves bázissal is végrehajtottuk. A 9. táblázat adatai alapján elmondható, hogy a foszfát alkalmazása butanol oldószerben rendkívül előnyösnek bizonyult, valamint a korábbi eredményekhez hasonlóan ugyancsak DMF, NMP és glicerín-formál oldószer esetén kaptunk jó hozamokat. A trietil-amin bázis alkalmazása ugyanakkor nem volt eredményes, értékelhető hozamot csak a glicerín-formál oldószer alkalmazása mellett sikerült elérnünk, bár ebben valószínűleg az is szerepet játszott, hogy a bázis alacsony forráspontja miatt az adott reakciókat maximum 90°C-on hajtottuk végre.

Oldószer	Bázis	T(°C)	Konverzió 1h (%)	Konverzió 24h (%)	Transz (%)	Cisz (%)
MeOH	K ₃ PO ₄	60	4	17	-	-
Etanol	K ₃ PO ₄	75	10	17	-	-
IPA	K ₃ PO ₄	80	5	7	-	-
<i>n</i> -BuOH	K ₃ PO ₄	110	27	>99	94	6
DMF	K ₃ PO ₄	110	3	38	96	4
DMF	K ₃ PO ₄	130	14	81	95	5
NMP	K ₃ PO ₄	110	53	97	95	5
ACN	K ₃ PO ₄	80	<1	1	-	-
MEK	K ₃ PO ₄	80	1	11	-	-
MIBK	K ₃ PO ₄	110	18	74	98	3
THF	K ₃ PO ₄	60	1	11	-	-
2-MTHF	K ₃ PO ₄	80	7	9	-	-
1,3-Dioxalán	K ₃ PO ₄	75	<1	1	-	-
Glicerín-formál	K ₃ PO ₄	110	100	>99	98	2
Glicerín-formál	TEA	90	13	49	94	6
DEM	K ₃ PO ₄	80	13	25	-	-
Hexán	K ₃ PO ₄	60	<1	5	-	-

Reakciókörülmények: 1 mmol brómbenzol, 1,5 ekv. sztirol, 2 ekv. bázis és 0,33 mol% **13** katalizátor 5 ml oldószerben kevertetve a megadott hőmérsékleten 1-24 órán át. A halogenid konverzióját és a reakcióelegy termékarányát gázkromatográfiával határoztuk meg.

9. táblázat Oldószeres tesztelése sztirol Heck reakciójában, K₃PO₄ ill. TEA bázis jelenlétében

Fontos megjegyezni, hogy az általunk kipróbált alkohol típusú oldószeresek közül a legnagyobb forráspontú butanol esetén tapasztalt kiugró hozam valószínűleg nem az oldószer sajátságainak, hanem az alkalmazott magas hőmérsékletnek köszönhető. A hőmérséklet fontos szerepének igazolására a reakciót 110°C-on, MeOH/H₂O (10/1) oldószerkeverékben is elvégeztük és 24 óra elteltével gyakorlatilag a brómbenzol teljes konverzióját tapasztaltuk. Ráadásul az ilyen körülmények között végrehajtott reakció rendkívül egyszerű feldolgozást tett lehetővé, ugyanis a szobahőmérsékletűre visszahűlt reakcióelegyből a termék kikristályosodott. Ezzel a módszerrel számos további sztilbén-származékot (**26b-h**) előállítottunk és karakterizáltunk (39. ábra). A kapcsolási reakciók során használt brómbenzol származékokat és az izolált hozamokat a 10. táblázat tüntetem fel. (A fenti reakciók mindegyike közel teljes (99/1) transz/cisz szelektivitással játszódott le.)



39. ábra Sztirol Heck-reakciója brómvegyületekkel

	Szubsztituált brómbenzol		Konverzió (%)	Izolált hozam (%)	
1	2,4-OMe-PhBr*	25b	78	26b	60
2	4-Me-PhBr	25c	>99	26c	93
3	3,5-Me-PhBr	25d	98	26d	96
4	2,6-Me-PhBr	25e	53	26e	38
5	3-F-PhBr	25f	95	26f	73
6	4-NO ₂ -PhBr	25g	>99	26g	67
7	2,4,6- <i>i</i> Pr-PhBr	25h	90	26h	33

Reakciókörülmények: 2 mmol aril-bromid, 1,5 ekv. sztirol, 2 ekv. kálium-karbonát és 0,33 mol% **13** katalizátor 10 ml MeOH/H₂O (10/1) oldószerben kevertetve 110 °C-on 3 órán át. A halogenid konverzióját a reakcióelegyből történő mintavételt követően, gázkromatográfiával határoztuk meg. * 20h reakcióidő.

10. táblázat Sztiról Heck-reakciója

A reakciók során megfigyelhető volt, hogy az elektronszívó szubsztituenseket tartalmazó aromás halogénvegyületek már gyakorlatilag három óra alatt teljesen elreagáltak, míg az elektronküldő csoportok jelenléte az aromás gyűrűn lassította a reakciók lefutását. Az orto-helyzetű szubsztituensek jelenléte, illetve a halogenid szterikus zsúfoltsága kedvezőtlen hatással volt a reakció kimenetelére, ennek megfelelően a **26h** vegyületet már csak 33% izolált hozammal sikerült előállítanunk.

Ezt követően a Szuperstabil Pd(0) katalizátort egy iparilag fontos Heck reakcióban is sikeresen alkalmaztuk. Bár az adott reakció részleteire az együttműködő partnerrel kötött titoktartási szerződés miatt itt nem térhetünk ki, mégis megemlítjük, mert rámutat a katalizátor alkalmazásának jövőbeli lehetőségeire. Kísérleteink során egy heterociklusos halogénvegyület kapcsolására kidolgozott ipari eljárást a Szuperstabil Pd(0) katalizátor alkalmazásával jelentős mértékben sikerült javítanunk, ugyanis a reakcióhoz szükséges katalizátor mennyiségét, valamint a keletkező termék palládiumtartalmát kb. tizedére csökkentettük, miközben a reakcióidő is ötödére csökkent.

Végül a Suzuki reakciók során nyert tapasztalataink alapján szeretnénk volna a katalizátorunkat mikrohullámú reaktorban végrehajtott Heck reakciókban is kipróbálni. Eredményeinket a 11. táblázat foglalja össze. A sztirol (**24**) és a brómbenzol (**25a**) kapcsolása 1 mol% katalizátor jelenlétében, 130°C-on már 10 perc alatt lejátszódott. A katalizátor mennyiségének csökkentése kissé, az alacsonyabb hőmérséklet alkalmazása pedig jelentősen rontotta a konverziót és így a hozamot is. Ugyancsak kedvezőtlen hatással volt a reakció kimenetelére nézve az oldószer tiszta vízre való cseréje, illetve elhagyása is. A vízben végrehajtott és az oldószer nélküli (neat) kapcsolások gyenge eredményei arra engednek következtetni, hogy a szerves oldószer jelenléte elengedhetetlen a reakció sikerességéhez.

	t (p)	T(°C)	Katalizátor (mol%)	Oldószer	Konverzió (%)	26a (%)
1	10	130	1%	MeOH/H ₂ O (10/1)	95	94
2	10	130	0,25%	MeOH/H ₂ O (10/1)	87	86
3	10	110	0,25%	MeOH/H ₂ O (10/1)	41	39
4	10	130	1%	H ₂ O	13	13
5*	10	130	1%	-	5	-

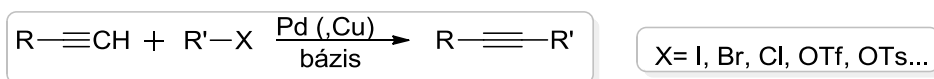
Reakciókörülmények: 1 mmol brómbenzol, 1,5 ekv. sztirol, 2 ekv. kálium-karbonát (* TEA) és a megadott mennyiségű **13** katalizátor 5 ml oldószerben MW reaktorban kevertetve a megadott hőmérsékleten 10 percig. A halogenid konverzióját és a reakcióelegy termékarányát gázkromatográfiával határoztuk meg.

11. táblázat Sztirol Heck reakciója brómbenzollal MW reaktorban

A brómbenzol (**25a**) esetén legjobb körülménynek bizonyult paraméterek alkalmazása mellett szeretnénk volna a klórbenzol (**25b**) kapcsolását is elvégezni. A klórbenzol csökkent reaktivitásának következtében azonban egyáltalán nem sikerült a várt **26a** sztilbént izolálni. A reakció kimenetelére nem volt jelentősebb hatással a reakcióidő növelése (60 perc, 130°C), a magasabb hőmérséklet alkalmazása (20 perc 160°C), az oldószer cseréje DMF-re, valamint a dppb ligandum jelenléte sem.

4.2.3. A katalizátor alkalmazása Sonogashira reakcióban

A terminális alkinek és aril- vagy vinil-halogenidek átmenetifém katalizált reakciója a Sonogashira kapcsolás (40. ábra).⁹ Az sp és sp² hibridállapotú szénatomok kapcsolását lehetővé tevő reakció sok esetben enyhe körülmények között, akár szobahőmérsékleten, vizes közegben, gyenge bázis jelenlétében is megvalósítható. Ezen előnyeinek köszönhetően a Sonogashira reakció nem csak a laboratóriumi szintézisek népszerű keresztkapcsolása, de széleskörű alkalmazást nyert a farmakológiailag, agrárkémiaiilag és élelmiszeriparilag fontos molekulák előállításában is.⁷⁰

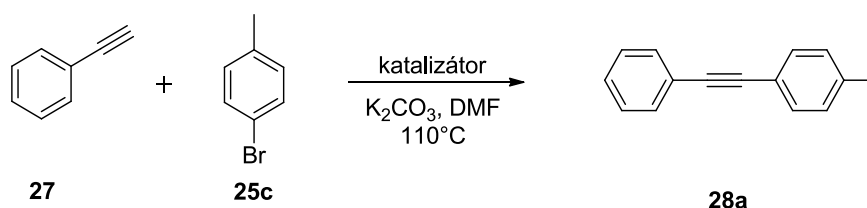


40. ábra A Sonogashira reakció általános sémája

Bár a Sonogashira reakciót eredetileg palládium- és rézkatalizátorok együttes alkalmazásával hajtották végre, az ilyen körülmények között elvégzett kapcsolások során fokozottan számítani lehet az acetilén homokapcsolása révén keletkező alkin-dimer megjelenésére (Glaser kapcsolás⁷¹). Éppen emiatt manapság egyre több kutatócsoport foglalkozik olyan Sonogashira kapcsolásokkal, amelyek során nem alkalmaznak a reakcióelegyhez hozzáadott

rézszókat,⁷² sőt Gelman és Buchwald egy 2003-ban megjelent közleményükben a réz inhibitor hatását figyelte meg aromás klórvegyületek kapcsolása esetén.⁷³ Ugyanakkor gazdaságossági szempontból kedvezőbb lenne a réz helyett a drágább átmenetifém, vagyis a palládium elhagyása a reakciók kivitelezése során. A hozzáadott palládium nélkül végzett sikeres reakciókról szóló közleményekkel⁷⁴ kapcsolatban azonban Novák és kutatócsoportja is felhívta a figyelmet arra, hogy a reakcióelegyben igen kis mennyiségben, csupán szennyezőként jelen lévő palládium is jelentős hatással bír a reakciók kimenetelére, s ezáltal felelős lehet a sikeres kapcsolásokért.⁷⁵

A Szuperstabil Pd(0) katalizátor aktivitását Sonogashira reakciókban a fenilacetilén (**27**) és a 4-brómtoluol (**25c**) kapcsolási reakciójában vizsgáltuk (41.ábra). A reakció kivitelezéséhez bázisként kálium-karbonátot, oldószerként pedig DMF-et használtunk. Az 12. táblázat összehasonlító adataiból látható, hogy a reakció a Szuperstabil Pd(0) katalizátor jelenlétében, de rézsó hozzáadása nélkül adott jobb konverziót, ezért a további kísérletek során nem használtunk réz segédkatalizátorokat.



41. ábra Fenilacetilén és 4-brómtoluol Sonogashira reakciója

Katalizátor (mol%)	Konverzió 3h (%)	Konverzió 24h (%)
5 mol% CuBr	1	7
5 mol% Pd/C	4	14
5 mol% Pd/C + 5 mol% CuBr	22	30
1,3 mol% Szuperstabil Pd (0)	47	66
1,3 mol% Szuperstabil Pd(0) + 5 mol% CuBr	24	31
1,3 mol% Szuperstabil Pd(0) + 5 mol% Pd/C	42	49

Reakciókörülmények: 1 mmol 4-brómtoluol, 1,5 ekv. fenilacetilén, 1,5 ekv. kálium-karbonát és a megadott mennyiségű katalizátor(ok) 5 ml DMF oldószerben kevertetve 110°C-on, 3-24 órán át. A halogenid konverzióját a reakcióelegyből történő mintavételt követően, gázkromatográfiával határoztuk meg.

12. táblázat Fenilacetilén Sonogashira reakciója különböző katalizátorok jelenlétében

Ezt követően azt vizsgáltuk, hogy az alkalmazott oldószerek milyen hatást gyakorolnak a keletkező difenilacetilén (**28a**) hozamára. Bár a Sonogashira reakciókban használt bázisok között az oldószer szerepét is betöltő szekunder aminok (pl. dietil-amin) szerepelnek a leggyakrabban, az aminok mellett ritkábban karbonátok is előfordulnak. Mivel az előzetes vizsgálatok során a Szuperstabil Pd(0) katalizátor kálium-karbonát alkalmazása mellett

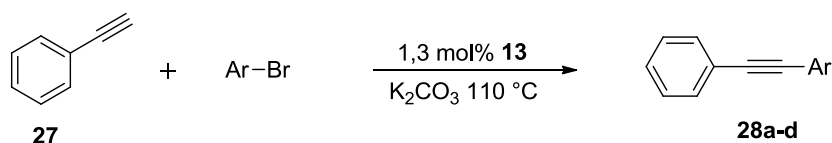
teljesített a legjobban, ezért az oldószeroptimalálásnál is ezt a bázist alkalmaztuk. A 13. táblázat adataiból látható, hogy 110°C-on, butanolban, egy nap alatt gyakorlatilag teljes konverziót értünk el, és szintén jó hozamot adott a MeOH/H₂O (5/1), a DMSO és a glicerín-formál alkalmazása is. Az NMP és MIBK oldószer jelenlétében végrehajtott kísérletek azonban sikertelenek voltak. Ez alapján azt mondhatjuk, hogy a Szuperstabil Pd(0) katalizátor sikeres alkalmazása Sonogashira reakciókban sokkal inkább oldószerfüggő, mint a Suzuki reakciók esetén.

Oldószer	Konverzió 3h (%)	Konverzió 24h (%)
MeOH/H ₂ O (5/1)	51	81
<i>n</i> -BuOH	65	97
DMF	47	66
NMP	0	0
DMSO	77	81
MIBK	0	0
Glicerín-formál	69	91

Reakciókörülmények: 1 mmol 4-brómtoluol, 1,5 ekv. fenilacetilén, 1,5 ekv. kálium-karbonát és 1,33 mol% **13** katalizátor 5 ml oldószerben kevertetve 110°C-on, 3-24 órán át. A halogenid konverzióját a reakcióelegyből történő mintavétel követően, gázkromatográfiával határoztuk meg.

13. táblázat Oldószeres tesztelése fenilacetilén Sonogashira reakciójában

A fenilacetilén (**27**) Szuperstabil Pd(0) katalizátor jelenlétében végrehajtott Sonogashira kapcsolását szeretnénk volna több szubsztrátra is kiterjeszteni. Ennek céljából néhány, különbözően szubsztituált brómbenzol, illetve egy alifás brómvegyület (**29**) reakcióját is vizsgáltuk MeOH/H₂O (5/1), *n*-BuOH és glicerín-formál oldószeres alkalmazása mellett (42. ábra). A reakciók során kipróbált szubsztrátokat, a kapcsolások körülményeit, valamint kapott konverzió értékeket a 14. táblázatban tüntettem fel.



42. ábra Fenilacetilén és aromás brómvegyületek Sonogashira kapcsolása

Szubsztrát		Oldószer	Konverzió 3h (%)	Konverzió 24h (%)
4-OMe, 3-Me-PhBr	25i	MeOH/H ₂ O (5/1)	47 (43)	71 (57)
4-NO ₂ -PhBr	25g	MeOH/H ₂ O (5/1)	88 (43)	>99 (56)
4-Me-PhBr	25c	MeOH/H ₂ O (5/1)	51 (48)	81 (78)
2,4,6-iPr-PhBr	25h	MeOH/H ₂ O (5/1)	10 (8)	97 (46)
2-Br-3-Me-but-2-én	29	MeOH/H ₂ O (5/1)	23 (10)	64 (40)
4-OMe, 3-Me-PhBr	25i	<i>n</i> -BuOH	91 (65)	>99 (66)
4-NO ₂ -PhBr	25g	<i>n</i> -BuOH	>99 (78)	-
4-Me-PhBr	25c	<i>n</i> -BuOH	>99 (84)	-
2,4,6-iPr-PhBr	25h	<i>n</i> -BuOH	4 (2)	5 (3)
2-Br-3-Me-but-2-én	29	<i>n</i> -BuOH	24 (15)	84 (28)
2,4,6-iPr-PhBr	25h	Glicerín-formál	36 (31)	>99 (87)
2-Br-3-Me-but-2-én	29	Glicerín-formál	93 (87)	>99 (94)

Reakciókörülmények: 1 mmol szerves brómvegyület, 1,5 ekv. fenilacetilén, 1,5 ekv. kálium-karbonát és 1,33 mol% 13 katalizátor 5 ml oldószerben kevertetve 110°C-on, 3-24 órán át. A halogenid konverzióját és a reakcióelegy termékarányát (zárójelben feltüntetve látható) gázkromatográfiával határoztuk meg.

14. táblázat Fenilacetilén és telítetlen brómvegyületek Sonogashira reakciója

Az **25c**, **25i** és **25g** szubsztrátok esetén MeOH/H₂O (5/1) oldószerkeletben 24 óra alatt, butanolban pedig már három óra alatt magas konverziót sikerült elérnünk. A sztérikusan zsúfolt 2,4,6-izopropil-brómbenzol (**25h**) és az alifás brómvegyület (**29**) ugyanakkor jóval lassabban reagált ezekben az oldószerekben. Glicerín-formálban történő egy napos reakciót követően azonban utóbbi szubsztrátok is a fenilacetilén (**27**) teljes konverziójával reagáltak. A difenilacetilének egyszerűbb izolálásához az előbbi reakciókat 3 mmol fenilacetilénből kiindulva is megismételtük (15. táblázat). A teljes konverzió elérése után a reakcióelegyek feldolgozásakor azonban viszonylag nagy volt a termékveszteség, így az **28a-d**, valamint a **30** acetiléneket a vártnál gyengébb hozammal sikerült izolálnunk.

Szubsztrát		Oldószer	Termék	Izolált hozam (%)
4-Me-PhBr	25c	<i>n</i> -BuOH	28a	66
4-OMe, 3-Me-PhBr	25i	<i>n</i> -BuOH	28b	22
4-NO ₂ -PhBr	25g	<i>n</i> -BuOH	28c	67
2,4,6-iPr-PhBr	25h	Glicerín-formál	28d	40
2-Br-3-Me-but-2-én	29	Glicerín-formál	30	61

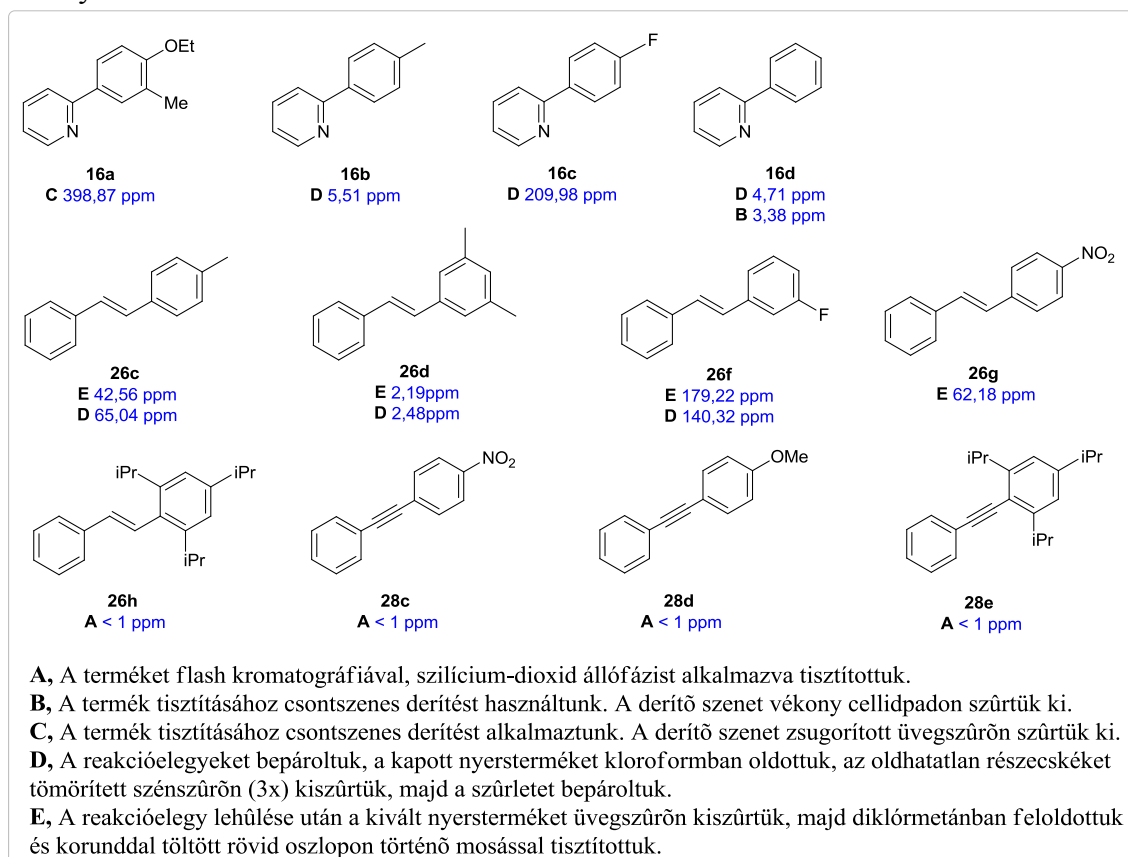
Reakciókörülmények: 3 mmol szerves brómvegyület, 1,5 ekv. fenilacetilén, 1,5 ekv. kálium-karbonát és 1,33 mol% 13 katalizátor 15 ml oldószerben kevertetve 110°C-on, 3-24 órán át.

15. táblázat Izolált hozamok fenilacetilén és telítetlen brómvegyületek Sonogashira reakciójában

4.2.4. A keresztkapcsolt termékek palládiumtartalmának meghatározása

A bevezetőben már ismertettük, hogy a keresztkapcsolási reakciók gyógyszeripari alkalmazását jelentősen megnehezíti a termékek, különösen a végtermék palládiumtartalmának eltávolítása. A tisztítási műveletek általában drágák, időigényesek és sok esetben nem elég hatékonyak. Ezért katalizátorunk alkalmazási vizsgálatai mellett elengedhetetlen volt a termékek maradék palládiumtartalmának meghatározása is.

A szerves vegyületek nyomnyi mennyiségű fémtartalmának meghatározására napjainkban több elfogadott analitikai módszer is létezik. Az ICP (induktívan csatolt plazma) és a röntgen fluoreszcens módszerek alkalmazásával több fém egyidejű meghatározása is megvalósítható, míg az atom abszorpciós spektroszkópia (AAS) egyszerre csak egy fém meghatározását teszi lehetővé. Az ICP-MS és az ICP-AES módszerek mellett mégis gyakran alkalmazzák az AAS-t is, mivel ez egy olcsóbb és rendkívül érzékeny módszer.⁷⁶ A Szuperstabil Pd(0) katalizátor keresztkapcsolási reakciók során történő alkalmazásakor előállított termékek közül néhány vegyület palládiumtartalmát ICP-AES módszerrel határoztuk meg. A kapott eredményeket az alábbi ábrán tüntettem fel.



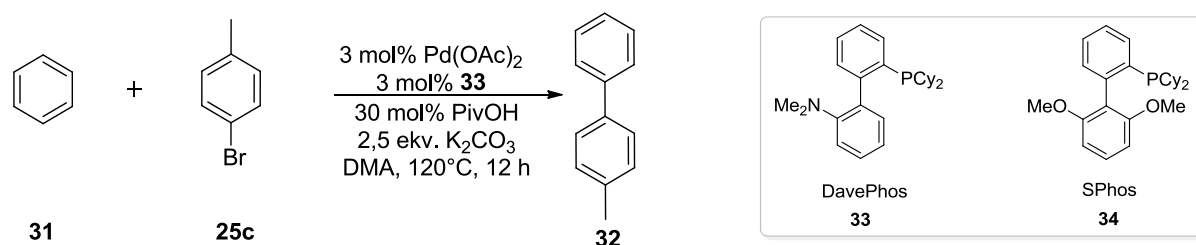
43. ábra Szuperstabil Pd(0) katalizátor segítségével előállított vegyületek palládium-tartalmának meghatározása

A reakcióelegy feldolgozásának módja természetesen befolyásolta a termékek palládiumtartalmát. A flash kromatográfiás tisztítással izolált vegyületek (**26h**, **28c-e**) palládiumtartalma a kimutatási határ alatt volt. Meglepő azonban, hogy egy adott reakciótípuson és feldolgozási módon belül is, a szubsztrát jellegétől függően meglehetősen eltérő értékeket kaptunk. A termékek palládiumtartalma néhány esetben viszonylag egyszerű feldolgozási módszer alkalmazása mellett is kifejezetten alacsony volt (**16b**, **16d**, **26d**), ami fontos lehet a későbbi alkalmazások során.

4.3. A Szuperstabil Pd(0) katalizátor alkalmazása C-H aktiválási reakciókban

A biaril egységet tartalmazó molekulák, azok között is különösen a heteroaromás rendszerek, a szerves vegyületek körében egy kiemelkedő fontosságú csoportot képviselnek. E vegyületcsalád tagjai gyakori építőelemei a természetben előforduló (alkaloid, flavanoid, és pigment) vegyületeknek, gyógyszerhatóanyagoknak, folyadékkristályoknak és félvezetőknek.⁷⁷ Az irodalmi bevezetésben is láttuk, hogy a biaril molekulák előállítására alkalmas módszerek⁷⁸ közül a modern átmenetifémek által katalizált keresztkapcsolások (Stille, Negishi és Suzuki reakció) mellett, egyre nagyobb szerephez jutnak a C-H aktiváláson alapuló szintézisek. Mivel a direkt arilezési reakciók katalizátorai gyakran a keresztkapcsolási reakciók palládium-komplexeihez nagyon hasonló szerkezetűek, ezért kíváncsiak voltunk arra, hogy alkalmazható-e a Szuperstabil Pd(0) katalizátor C-H aktiválási reakciókban.

A direkt arilezési reakciók alkalmazásában, továbbfejlesztésében és mechanizmusuk kutatásában is egyaránt fontos szerepet játszott a kanadai Fagnou csoport.^{33,79} A Szuperstabil Pd(0) katalizátor vizsgálatához egy általuk közölt reakciót,³³ a benzol (**31**) és a 4-brómtoluol (**25c**) palládium-acetát (**1**) és DavePhos (**33**) ligandum jelenlétében végbemenő kapcsolását választottuk alapul (44. ábra).



44. ábra Benzol és 4-brómtoluol kapcsolása C-H aktiválási reakcióval

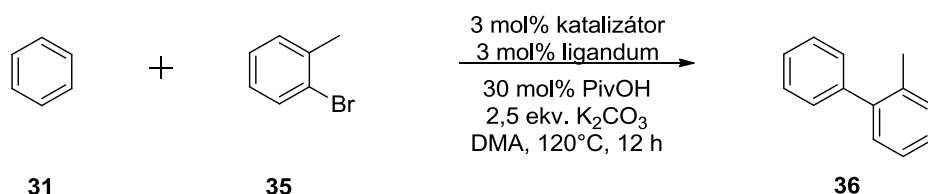
Kísérleteinket az irodalmi példa megismétlésével szeretnénk volna kezdeni. Mivel az eredeti cikkben megjelölt DavePhos (**33**) ligandum nem állt rendelkezésünkre, azt egy hasonló szerkezetű, szintén dialkil-aril típusú foszfán ligandummal, az SPhos-al (**34**) helyettesítettük. Az 16. táblázat adataiból látható, hogy a ligandum cseréje nem befolyásolta jelentősen a reakció kimenetelét, így az **32** vegyületet jó hozammal sikerült előállítanunk. A rendszer érzékenységét bizonyítja azonban, hogy az SPhos cseréje egy olcsóbb, de egészen más jellegű, kétfogú foszfán ligandumra (dppb, **17**) még hosszabb reakcióidő alkalmazása mellett is a konverzió drámai visszaesését eredményezte. A reakciót az eredetivel megegyező körülmények között, a Szuperstabil Pd(0) katalizátor jelenlétében is elvégeztük és azt tapasztaltuk, hogy a 4-brómtoluol (**25c**) teljes konverziója mellett a várt termék közepes hozammal állítható elő (16. táblázat 7. sor). A hőmérséklet emelésével a kitermelés kis mértékben javult. Érdekes módon a hozzáadott ligandumok hatása a Szuperstabil Pd(0) katalizátor esetén kifejezetten kedvezőtlennek bizonyult. Ugyancsak egyértelművé vált, hogy a reakcióban oldószereként használt, viszonylag drága dimetil-acetamid ezen reakcióban nem váltható ki olyan oldószerekkel, amelyeket a korábbi keresztkapcsolásokban a Szuperstabil Pd(0) katalizátor jelenlétében már sikeresen alkalmaztunk (pl. DMF, MeOH/H₂O, *n*-BuOH).

	t (°C)	T (h)	Katalizátor	Ligandum	Oldószer	Segédanyag	Konv.(%)	Hozam (%)
1	120	12	Pd (OAc) ₂	DavePhos	DMA	PivOH	>99	82
2	120	12	Pd (OAc) ₂	SPhos	DMA	PivOH	>99	75
3	120	72	Pd (OAc) ₂	dppb	DMA	PivOH	33	<5
4	120	12	Pd (OAc) ₂	SPhos	DMA	Dietil-dimetilmalonát	<10	-
5	120	12	Pd (OAc) ₂	SPhos	DMA	EDTA	<10	<5
6	120	12	Pd (OAc) ₂	SPhos	DMA	Kálium-dimetilmalonát	<10	<5
7	120	12	13	-	DMA	PivOH	>99	61
8	130	12	13	-	DMA	PivOH	>99	64
9	120	72	13	SPhos	DMA	PivOH	44	<1
10	120	72	13	dppb	DMA	PivOH	33	<1
11	120	12	13	-	DMF	PivOH	65	6
12	120	12	13	-	MeOH/H ₂ O (10/1)	PivOH	>99	1
13	120	12	13	-	<i>n</i> -BuOH	PivOH	>99	1

16. táblázat Benzol és 4-brómtoluol palládium katalizált reakciójának tanulmányozása

Fontos megjegyezni, hogy az említett C-H aktiválási reakciók 30 mol% pivalinsav jelenlétében adták a legjobb hozamot. A pivalinsav kiváltására tett kísérleteink során különböző karbonsav-származékokat alkalmaztunk, de egyik esetben sem sikerült jelentősebb konverziót elérnünk (16. táblázat 4-6. sor).

A 4-brómtoluol kapcsolása után a 2-brómtoluol (**35**) reakcióját is vizsgáltuk benzollal (45. ábra). Bár az irodalomban leírt körülmények alkalmazása során nem volt jelentős különbség e két reakció hozama között, kísérleteink során fény derült arra, hogy a **35** vegyület kapcsolása jóval érzékenyebb mind a katalizátor, mind pedig a ligandum jelenlétére. A Szuperstabil Pd(0) katalizátor jelenlétében a várt **36** vegyületet mikrohullámú reaktorban, magasabb hőmérsékleten végzett reakció során is csak alacsony hozammal sikerült előállítanunk (17. táblázat).



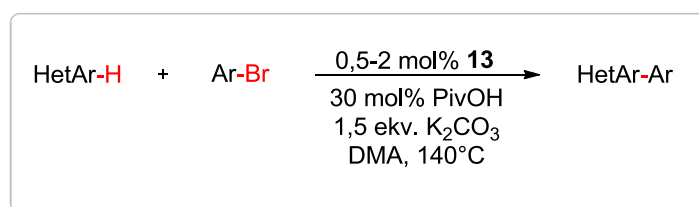
45. ábra Benzol és 2-brómtoluol kapcsolása C-H aktiválási reakcióval

t (°C)	T	Katalizátor	Ligandum	Konverzió (%)	Hozam (%)
120	12h	Pd (OAc) ₂	DavePhos	>99	85
120	12h	Pd (OAc) ₂	SPhos	45	<10
120	12h	13	-	44	<10
150*	45p	13	-	60	35


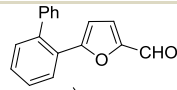

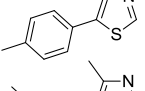

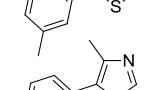
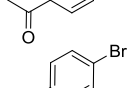
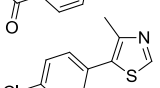
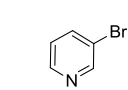
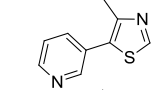

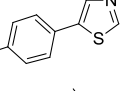
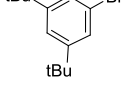
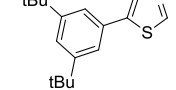
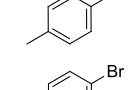
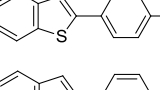
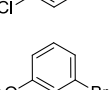
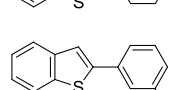
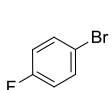
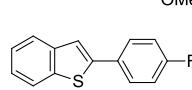
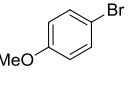
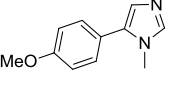
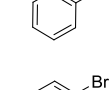
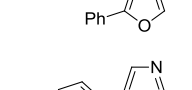
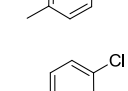
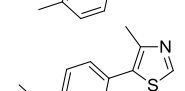




*MW reaktorban végrehajtott kísérlet

17. táblázat Benzol és 2-brómtoluol palládium katalizált reakciójának vizsgálata

A benzol kapcsolását követően katalizátorunkat heteroaromás vegyületek C-H aktiválási reakcióiban is ki szeretnénk próbálni (46. ábra). A kapcsolások során alkalmazott reakciópartnereket, a körülményeket és a hozamokat a 18. táblázat foglalja össze.



46. ábra Heteroaromás vegyületek C-H aktiválása

	Ar-Hlg		Termék	Katalizátor (mol%)	t (h)	Hozam	
1		37		38	2	12	68
2		25c		39a	2	2	78
3		25d		39b	0,5	3	47
4		25i		39c	1	3	55
5		25j		39d	2	3	67
6		40		39e	1	22	54
7		25k		39f	1	3	78
8		25l		39g	1	20	53
9		25c		41a	2	4	63
10		25j		41b	2	4	62
11		25m		41c	2	4	58
12		25n		41d	0,5	3	66
13		25o		42	2	12	90
14*		25a		43a	2	12	54
15*		25c		43b	2	4	57
16		25i'		39c	2	24	-
17		25h		39h	2	24	-

Reakciókörülmények: 1 mmol aril-bromid, 1 ekv. heteroaromás vegyület (*1,5 ekv. oxazol), 1,5 ekv. kálium-karbonát, 30 mol% PivOH és 0,5-2 mol% **13** katalizátor 3 ml DMA oldószerben kevertetve 140°C-on, 1-24 órán át. A táblázatban feltüntetett hozamok izolált kitermeléseket jelölnek.

18. táblázat Heteroaromás vegyületek reakciója aromás halogénvegyületekkel

A fenti reakciók során számos heteroaromás vegyület különbözően szubsztituált aromás brómvegyületekkel történő kapcsolását sikerült megvalósítanunk. Általánosan elmondható, hogy a Szuperstabil Pd(0) katalizátor alkalmazásával a kiindulási heteroaromás vegyületeket rövid idő alatt, közel teljes konverzióval sikerült átalakítanunk és a várt termékeket közepes, illetve jó hozammal izoláltuk. A reakciók kis mennyiségű (0,5-2 mol%) katalizátor jelenlétében is jól teljesítettek és a kapcsolások során nem volt szükség inert technika alkalmazására. Fontos megemlíteni, hogy a direkt arilezési reakciókban tipikusan gyengébben teljesítő 1-Me-imidazol kapcsolása⁷⁹ során kiemelkedően jó hozamot értünk el (18. táblázat, 13. sor). Ugyanakkor a szterikusan zsúfolt brómbenzol származék (**25h**), valamint a csökkent reaktivitású klóracetofenon (**25i'**) C-H aktiválását nem sikerült megvalósítanunk.

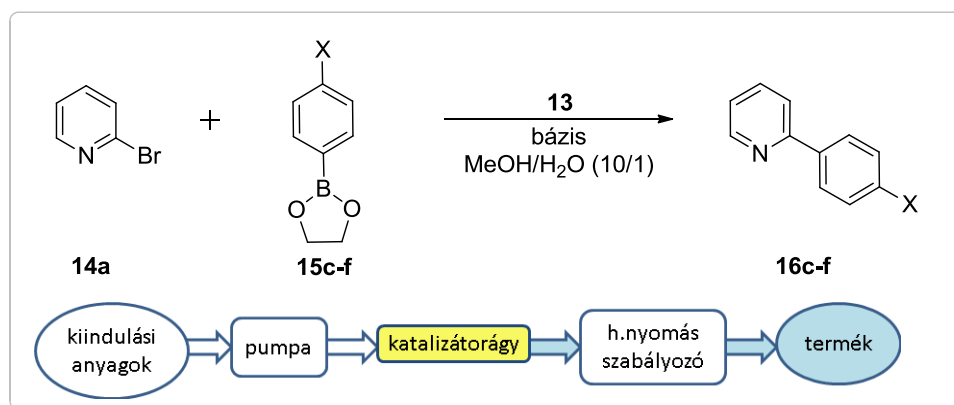
4.4. A Szuperstabil Pd(0) katalizátor további gyakorlati alkalmazásai

4.4.1. A katalizátor alkalmazása áramlásos reaktorban

A kőolajipar már évtizedek óta sikerrel alkalmaz ún. áramlásos reaktorokat.⁸⁰ Ennek oka, hogy ezen berendezések fizikai felépítésükből adódóan biztonságosan használhatók és segítségükkel a három alapvető ipari folyamat, a fejlesztés, a méretnövelés és a gyártás, könnyen megvalósítható. Környezetvédelmi és gazdasági szempontok alapján napjaink sürgető feladatává vált, hogy ez a módszer a gyógyszergyártási gyakorlatban is mielőbb helyet kapjon.⁸¹ A folyamatos üzemű technológiák ugyanis jobban megfelelnek a gyógyszeripari fejlesztésekkel szemben támasztott elvárásoknak, rövidebb idő alatt, rugalmas módon állíthatóak elő azok a gyógyszeripari hatóanyagokat, amelyek egyébként viszonylag rövid életciklussal rendelkeznek. Kihasználható továbbá a heterogén rendszerek számos előnye is, miszerint az ilyen típusú reakciók a kicsiny reaktortérfogat révén jobban ellenőrizhetők, nyersanyag és energiaszükségletük kisebb, valamint kevesebb hulladékot termelnek. A fejlesztési idő lerövidül, valamint lehetőség nyílik többlépéses konszekutív reakciók elvégzésére is.⁸²

Ezen előnyök miatt jelent meg az igény a keresztkapcsolási reakciók áramlásos rendszerekben való alkalmazására. A batch reaktorok kiváltása azonban komoly technológiai kihívást jelent, aminek elsősorban az az oka, hogy nincs még olyan olcsó immobilizációs módszer, amely a katalizátor szilárd hordozóra való kötését hatékonyan, a katalizátor összetételét és hatékonyságát nem befolyásoló módon tenné meg.

A Szuperstabil Pd(0) katalizátor Suzuki reakciókban történő alkalmazása során nyert tapasztalataink, valamint kutatócsoportunk korábbi eredményei⁶⁰ alapján felmerült az ötlet, hogy a katalizátor stabilitását, valamint rossz oldhatóságát kihasználva esetleg áramlásos rendszerben is lehetne azt alkalmazni. Az áramlásos reaktorban végrehajtott Suzuki reakciók során a 2-brómpiridin (**14a**) különbözően szubsztituált dioxaborolán származékokkal történő kapcsolását szerettük volna megvalósítani (47. ábra).



47. ábra Az áramlásos reaktor és a Suzuki tesztreakció vázlata

Vizsgálataink során 5,7 g alumínium-oxid (100-200 mesh) és 42 mg (2 mmol kiindulási anyagú reakciókra számítva 1 mol%) katalizátor keverékével töltött rozsdamentes acéloszlopot (vagy hőálló üvegoszlopot) alkalmaztunk katalizátorágyként (48. ábra). Választásunk azért esett az alumínium-oxidra, mert ez az olcsó szervesetlen „hordozó” jó mechanikai és hőstabilitással rendelkezik.



48. ábra Áramlásos reaktor katalizátorágya (üvegoszlop esetén)

Mozgófázisként a már batch reakcióknál bevált MeOH/H₂O (10/1) oldószerkeletet használtunk, mivel abban a katalizátorunk még 110°C-on is rendkívül rosszul oldódott. A bázist az áramlásos reaktor igényei miatt úgy kellett megválasztanunk, hogy az kis mennyiségű folyadék fázisban is oldható legyen. Ehhez a vizsgálathoz mikrohullámú reaktorban kivitelezett optimálási reakciókat hajtottunk végre. Az 19. táblázat adataiból kitűnik, hogy 110°C-on, MeOH/H₂O (10/1) oldószerkeletben a legjobb eredményt a kálium-

foszfát alkalmazása során értük el, azonban az itt felsorolt bázisok közül ez a vegyület oldódik legrosszabbul vízben, alkoholban pedig gyakorlatilag oldhatatlan. Bár a cézium-karbonát gyengébben teljesített az előbbi reakcióban, de ez a bázis kis mértékben legalább oldódik alkoholokban így az áramlásos reaktorban végrehajtott kísérletekhez ezt alkalmaztuk.

t (p)	T(°C)	13 (mol%)	Bázis	Dioxaborolán	Konverzió (%)	Hozam (%)
40	110	1	K ₂ CO ₃	15e X= Ph	70	60
40	110	1	Na ₂ CO ₃	15e X= Ph	87	85
40	110	1	K ₃ PO ₄	15e X= Ph	100	98
40	100	1	K ₃ PO ₄	15e' X= Ph*	84	82
40	110	1	Cs ₂ CO ₃	15e X= Ph	70	58
30	110	1	Cs ₂ CO ₃	15d X= F	76	71
20	110	1	Cs ₂ CO ₃	15c X= Me	72	70
20	110	1	Cs ₂ CO ₃	15c' X= Me*	78	74
10	110	0,5	Cs ₂ CO ₃	15f X= OEt	76	72

Reakciókörülmények: 0,5 mmol 2-brómpiridin, 1,1 ekv. dioxaborolán (* szabad boronsav), 2 ekv. bázis és 1 mol% **13** katalizátor 2,5 ml MeOH/ H₂O (10/1) oldószerben kevertetve 110°C-on, 3-24 órán át. A halogenid konverzióját és a reakcióelegy termékarányát (zárójelben feltüntetve látható) gázkromatográfiával határoztuk meg.

19. táblázat Bázisok tesztelése 2-brómpiridin mikrohullámú reaktorban végrehajtott Suzuki reakciókban

A reakció kivitelezéséhez a kiindulási anyagokat és a bázist is kevés mennyiségű vizes metanolban oldottuk, majd az oldatot *Syrrix* precíziós pumpa alkalmazásával a 110°C-os katalizátorágyra juttattuk és eluáltuk. A kísérletek során 250-500 µl/perc áramlási sebességet alkalmaztunk. Mivel az oldószerkelet forráspontját meghaladó hőmérséklettartományban dolgoztunk, az áramlásos rendszerbe egy háttérnyomás szabályozót is beépítettünk.

Két vegyület, az **15f** dioxaborolán, valamint a **15c'** boronsav 2-brómpiridinnel (**14a**) való kapcsolását végeztük el a fent bemutatott áramlásos rendszerben. A kapott előzetes eredményeket a 20. táblázat foglalja össze. Látható, hogy kisebb áramlási sebesség alkalmazásával jobb konverziót sikerült elérnünk, ami az áramlási sebesség további csökkentése révén valószínűleg teljessé is tehető. Ezt azonban nem tudtuk ellenőrizni, mert a rendelkezésünkre álló pumpa legkisebb beállítható áramlási sebessége 250 µl/perc volt. Annak ellenére, hogy a konverzió nem volt teljes, a várt termékeket aránylag jó hozammal sikerült előállítanunk. Gyakorlati szempontból fontos megfigyelés, hogy a reakciók során nem tapasztaltuk sem a katalizátor leoldódást a katalizátorágyról, sem annak jelentős degradációját.

	$\mu\text{l/min}$	13 (mol%)	Dioxaborolán	Konverzió (%)	Hozam (%)
1	500	1%	15f X= OEt	72	69
2	250	1%	15f X= OEt	88	83
3	400	1%	15c' X= Me*	80	77

Reakciókörülmények: 2 mmol 2-brómpiridin, 1,1 ekv. dioxaborolán (* szabad boronsav) és 2 ekv. cézium-karbonát 20 ml MeOH/ H₂O (10/1) oldószerben feloldva és a 110°C-ra melegített katalizátorágyra juttatva, MeOH/ H₂O (10/1) oldószerkeleggyel eluálva. A halogenid konverzióját reakcióelegyből történő mintavételt követően, gázkromatográfiával határoztuk meg. A táblázatban feltüntetett hozamok izolált kitermelést jelölnek.

20. táblázat Suzuki reakciók áramlásos reaktorban

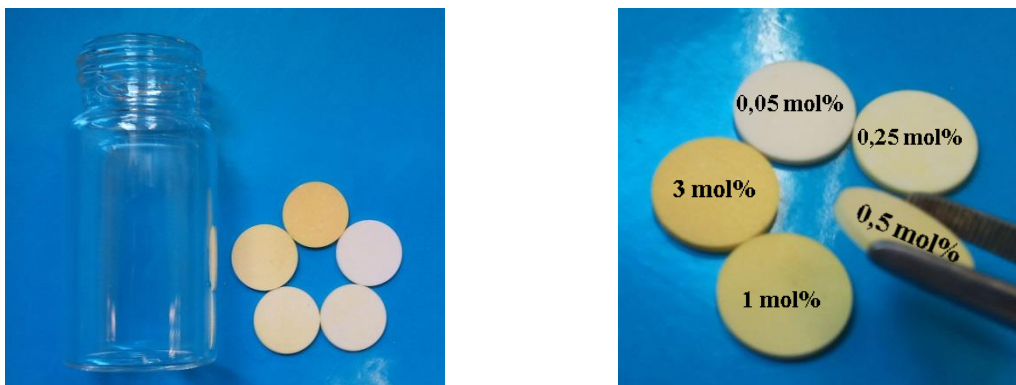
4.4.2. A katalizátor formulázása

A Szuperstabil Pd(0) katalizátor áramlásos reaktorban történő alkalmazása mellett érdemes arra is figyelmet fordítani, hogy a katalizátor előnyös tulajdonságait ne csupán a nagy-tételű gyártásban, hanem a gyógyszerfejlesztés felfedező fázisban is kihasználjuk. A gyógyszerkémiai kutatások e fázisában a szintetikus kémiai kihívás a vizsgálni kívánt vegyületek, illetve fragmensek nagy számban történő gyors és olcsó előállítás. Ennek érdekében a Szuperstabil Pd(0) katalizátor “integrált katalitikus formulázásának” megvalósíthatóságát kívántuk körüljárni, amelyet a katalizátor egyedülálló stabilitása és a keresztkapcsolási reakciókban mutatott robusztussága tesz lehetővé. Az “integrált katalitikus formulázás” célja, hogy a C-C kötés kialakításra alkalmas reakciókhoz szükséges valamennyi állandó összetevőt, a katalizátort, az adalékokat és a bázist – a Sharpless féle aszimmetrikus dihidroxilálási reakcióban alkalmazott AD mixhez hasonlóan⁸³ – előre összekeverjük és a kapott vegyszerkeveréket előre meghatározott mennyiségű reakcióhoz (pl. 1 mmol szubsztrát kapcsolásához) szükséges mennyiségben tablettázzuk. Így a reakciók kivitelezése akár termikus módon, akár a mikrohullámú reaktorban rendkívül gyorsá és kényelmessé, végső soron költséghatékonyá válhat.

Az első tablettákat úgy állítottuk elő, hogy azok éppen 1 mmol-os tételű kapcsolási reakciók kivitelezését tegyék lehetővé. Ehhez 1 mol% katalizátort (21 mg) és 2 mmol kálium-karbonátot (276 mg) kevertünk össze, majd a keveréket prés gép segítségével alakítottuk tablettává. A tabletták alkalmazhatóságát az **16b** és az **26a** molekula előállítására alkalmas Suzuki, illetve Heck reakcióban vizsgáltuk.

Mindkét reakciót 110°C-on, MeOH/H₂O (10/1) oldószerkeleggyben végeztük és a reakcióelegyeket 1 óra után feldolgoztuk. A Suzuki reakció a 2-brómpiridin (**14a**) teljes konverziójával ment végbe és a reakció során csak a várt biaril (**16b**) képződött, amit 89% izolált hozammal sikerült előállítanunk. A Heck reakcióban a brómbenzol (**25a**) egy óra alatt

71%-os konverziót mutatott és a várt termék (**26a**) mellett még kis mennyiségű (2%) homokapcsolt melléktermék is képződött. A Suzuki reakciót megismételtük olyan tablettával is, ami az 1 mmolos reakcióra számítva 0,2 mol% katalizátort és 0,3 mol% dppb-t tartalmazott, szintén 2 ekvivalens kálium-karbonát mellett. A konverzió ez esetben is közel teljes, 98% volt, és a reakcióban csak a várt termék keletkezett.



49. ábra Előre formulázott katalizátor tabletták Suzuki és Heck reakciókhoz

5. Összefoglalás

Kutatásaink során az általunk kifejlesztett Szuperstabil Pd(0) katalizátor szerkezet-felderítésével, egyedi stabilitásának értelmezésével, valamint C-C kötés kialakítási reakciókban való katalitikus aktivitásának tanulmányozásával foglalkoztunk. Vizsgálataink során megállapítottuk, hogy az **13** komplex három elektronhiányos foszfán ligandumot (**12**) tartalmazó, 16 elektronos struktúra, melynek stabilitásában az aromás π - π , valamint a CF_3 - π típusú másodlagos kölcsönhatások meghatározó szerepet játszanak.

A Suzuki reakciók tanulmányozásakor azt tapasztaltuk, hogy a Szuperstabil Pd(0) katalizátor alkalmazásakor a kapcsolások számos oldószer és bázis jelenlétében, jó hozammal végrehajthatók. Mikrohullámú reaktorban végzett kísérleteink során fény derült arra is, hogy **13** katalizátorhoz hozzáadott foszfán ligandumok jelenlétében a csökkent reaktivitású 2-klórpíridin kapcsolása is kiváló hozammal megy végbe. A Suzuki kapcsolások során magas hőmérsékleten sem tapasztaltuk a katalizátor bomlását, palládium-fekete kiválás nem volt tapasztalható egyik reakcióelegyben sem.

Az **13** katalizátor Heck és a Sonogashira reakciókban való alkalmazhatóságának vizsgálatokor megállapítottuk, hogy ezek a reakciók sokkal inkább érzékenyebbek az oldószerek és bázisok változtatására, mint a Suzuki kapcsolások. A körülmények optimálását követően a sztilbén- és az acetilén-származékokat a brómbenzol szubsztituáltságától függően közepes és jó hozammal sikerült előállítanunk.

A Szuperstabil Pd(0) katalizátor alkalmazását a C-H aktiválási reakciókra is kiterjesztettük. A benzol C-H aktiválásán kívül számos heteroaromás vegyület (furán, tiazol, benztiofén, imidazol és oxazol) valamint különféle szubsztituenseket tartalmazó aromás brómvegyületek kapcsolását is elvégeztük, mely reakciók során közepes ill. jó hozamokat értünk el. Végül a katalizátorunkat felhasználhatóságát két gyakorlati szempontból praktikus megoldással, áramlós rendszerben történő alkalmazással, illetve előzetes formulázással bővítettük.

A kísérleti tapasztalatok alapján megállapíthatjuk, hogy a jelen doktori értekezés témáját képező komplex egy könnyen előállítható, egyszerűen tárolható és kezelhető, robosztus katalizátornak bizonyult, amely a keresztkapcsolási reakciók széles körében, kis mennyiségben is jól alkalmazható és e kedvező tulajdonságainak köszönhetően a jövőben fontos ipari alkalmazásra tehet szert.

6. Kísérleti rész

A kísérletek során felhasznált eszközök és anyagok

Az NMR spektrumok Varian Gemini 2000 (200 MHz) és Varian UNITY-INOVA 300 MHz-es spektrométeren készültek. A kémiai eltolódás értékeket (δ) ppm-ben adtuk meg, standardként a deuterált oldószerekmaradék jelét alkalmaztuk (CHCl_3 7,26; THF- d_8 1,73, 3,58 ppm a ^1H -NMR, míg 77,0 és 25.37, 65.57 ppm a ^{13}C -NMR spektrumokban). A ^1H -NMR spektrumok leírásában a következő jelöléseket használtuk a multiplicitás jelölésére: *s*, szingulett; *d*, dublett; *t*, triplett; *m*, multiplt; *bs*, széles jel. A ^{13}C -NMR spektrumokat szélessávú lecsatolás mellett vettük fel. Az IR spektrumokat Nicolet Avatar 320 FT-IR spektrométeren vettük fel, és a jellemző hullámszám értékeket (cm^{-1}) adtuk meg.

A Szuperstabil Pd(0) katalizátor palládiumtartalmának meghatározásához Agilent 4100 típusú MP-AES készüléket ($\lambda = 340.458 \text{ nm}$), valamint Agilent 200 AA típusú FAAS berendezést ($\lambda = 340.5 \text{ nm}$) használtunk. A keresztkapcsolások során kapott termékek palládiumtartalmát CCD detektor rendszerrel felszerelt Spectro Genesis ICP-OES spektrométerrel határoztuk meg.

A röntgendiffrakciós felvételek Rigaku R-AXIS Rapid curved IP egykristály diffraktométeren készültek. Az egykristályok Paratone olajban voltak, és azonnal, cryostream rendszerrel lettek fagyasztva.

A reakciók lejátszódásának követéséhez oktadekán belső standard és HP-5 típusú oszlop alkalmazása mellett Agilent 6850 típusú GC és Shimadzu GCMS-QP2010 Ultra System típusú készülékeket használtunk. A pontos tömegek meghatározása az alábbi készülékekkel történt: Bruker Biflex III MALDI-TOF tömegspektrométer, Waters Q-TOF Premier tömegspektrométer (negatív elektropray ionizációs technikával), valamint VG ZAB3-SEQ tandem tömegspektrométer (elektronionizációval). Az olvadáspontértékeket az **13** katalizátor esetén DSC készülékkel, a többi esetben mikroszkópos olvadásmérő készülékkel (Koffler) határoztuk meg.

Szuperstabil Pd(0) katalizátor szintézise

Trisz-(3,5-bisz-(trifluorometil)-fenil)-foszfán (12)

Egy visszafolyó hűtővel ellátott, kihevített és argonnal átöblített kétnyakú lombikba bemértünk 47,4 g (1,95 mol) magnéziumforgácsot, 2 l száraz THF-et és kevés jódkristályt. A reakcióelegyhez szobahőmérsékleten, kevertetés közben lassan hozzácepegettünk 166 ml (1,77 mol) izopropil-bromidot, melynek hatására a reakcióelegy erősen melegedett. A becsepegtetést követően 2 órán át forraltuk a reakcióelegyet, majd hagytuk szobahőmérsékletre hűlni. Ekkor hozzáadtunk 75,0 g (1,77 mol) vízmentes LiCl-ot és további egy órán kevertettük a reakcióelegyet. Az így készült reagenst hozzáadtuk 518,6 g (1,77 mol) 3,5-bisz-(trifluorometil)-brómbenzol 1,2 l száraz THF-el készült, -10°C-ra hűtött oldatához. Másfél óra kevertetés után a reakcióelegyet 0°C-ra hűtöttük, majd 65,9 g (0,48 mol) PCl_3 hozzáadását követően 12 órán át szobahőmérsékleten kevertettük. A reakcióelegyet 4,5 l telített ammónium-klorid hozzáadásával bontottuk meg, a vizes fázist 2x 500 ml etil-acetáttal extraháltuk, az egyesített szerves fázisokat nátrium-szulfáton szárítottuk, bepároltuk. A nyersterméket 200 ml metanollal eldörzsöltük, üvegszűrőn kiszűrtük, majd további 2 x 100 ml metanollal mostuk. 235,5 g (73%) fehér színű terméket kaptunk, melynek ^1H és ^{13}C -NMR spektrumai megegyeztek az irodalomban megadott értékekkel.⁸⁴

Palládium(0)-trisz-(trisz-(3,5-bisz-(trifluorometil)-fenil))-foszfán (13)

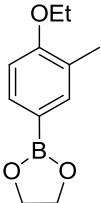
100,0 g (0,15 mol) **12** foszfán 450 ml argonnal átbuborékolgatott DMSO-val készült oldatához hozzáadtunk 5,325 g (0,03 mol) PdCl_2 -ot, és az így kapott reakcióelegyet 120°C-on addig kevertettük, amíg az oldat ki nem tisztult. Ekkor 7,5 g (0,15 mol) hidrazin-hidrátot adtunk a reakcióelegyhez, majd a lombikot jeges vízbe merítettük. A kivált kristályokat szűrtük és vízzel, metanollal, majd kloroformmal mostuk. 62,2 g (98%) citromsárga színű terméket kaptunk (o.p.: 225°C, N_2 atmoszféra alatt). ^1H -NMR (300 MHz, THF-d_8) 8,17 (s, 12 H), 7.84 (s, 24 H); ^{13}C -NMR (75 MHz, THF-d_8) 138,1, 133.7 (q, $J = 38.7$ Hz), 133.4, 126.3, 123.4 (q, $J = 271.6$ Hz, CF_3); ^{31}P -NMR (300 MHz, THF-d_8) 26.73; ^{19}F -NMR (300 MHz, THF-d_8) -62,84.

Általános módszer a Suzuki kapcsolások során felhasznált dioxaborolánok (15a-f) előállítására

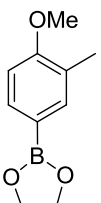
20 mmol aril-bromidból 510 mg magnéziumforgáccsal (21 mmol, 1.05 ekv.) és 20 ml absz. THF-el Grignard reagenst készítettünk, amelyet hozzácepegettünk 4,54 ml trimetil-borát (40

mmol, 2 ekv.) 20 ml absz. THF-el készült -78°C-ra hűtött oldatához. A reakcióelegyet hagytuk szobahőmérsékletűre melegedni, majd bepároltuk. A visszamaradó szilárd anyaghoz 3 ml etilén-glikolt és 10 ml toluolt adtunk, majd a reakcióelegyet kevertetés közben egy éjszakán át forraltuk. A toluolos fázist leválasztásával, majd bepárlásával kaptuk a várt dioxaborolánt.

2-(4-etoxi-3-metilfenil)-1,3,2-dioxaborolán (15a)

 4,30 g (20 mmol) 4-bróm-1-etoxi-2-metilbenzol kiindulási anyag felhasználásával 3,01 g, (73%) fehér színű kristályos terméket kaptunk. O.p.: 81.5-83°C. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,64 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 6,82 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,35 (s, 4H), 4,07 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,44 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 160,2, 137,5, 134,5, 126,4, 110,5, 66,1, 63,5, 16,3, 15,1; IR (KBr)v cm⁻¹ 2979, 2913, 1605, 1509, 1480, 1410, 1390, 1367, 1276, 1247, 1211, 1190, 1139, 1095, 1044, 1008, 947, 659; HRMS C₁₁H₁₅BO₃ (M⁺) 206,1114, talált 206,1113.

2-(4-metoxi-3-metilfenil)-1,3,2-dioxaborolán (15b)

 4,02 g (20 mmol) 4-bróm-1-metoxi-2-metilbenzol kiindulási anyag felhasználásával 3,42 g (89%) fehér színű, kristályos terméket kaptunk. O.p.: 85.5-87°C. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,67 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,35 (s, 4H), 3,86 (s, 3H), 2,24 (s, 1H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 160,8, 137,5, 134,6, 126,2, 109,5, 66,1, 55,3, 16,3; IR (KBr) v cm⁻¹ 2961, 2914, 1601, 1478, 1408, 1386, 1362, 1333, 1277, 1180, 1137, 1097, 1034, 1004, 951, 657; HRMS C₁₀H₁₃BO₃ (M⁺) 192,0958, talált 192,0959.

A **15c-f** dioxaborolánokat az irodalomban leírt módszer alapján állítottuk elő, szerkezetüket pedig a ¹H-NMR és a ¹³C-NMR spektrumok irodalmi adatokkal való összehasonlítása és egyezése alapján azonosítottuk.⁸⁵

Általános módszer a Suzuki reakciók oldószereinek és bázisainak teszteléséhez

158 mg (1mmol) 2-brómpiridin (**14a**) 309 mg (1,5 mmol) **15a** dioxaborolánnal, 2mmol bázissal, 7 mg (0,33 mol%) **13** katalizátorral és 5 ml oldószerral készült elegyét a megadott hőmérsékletű olajfürdőn kevertettük. A reakcióelegyből történő mintavételt követően a halogenid konverzióját és a reakcióelegyek termékarányát GC analízissel határoztuk meg.

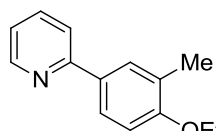
Általános módszer a mikrohullámú reaktorban végrehajtott Suzuki reakciók optimalizálásához

113,5 mg (1 mmol) 2-klórpíridin (**14b**) 227 mg (1,1 mmol) **15a** dioxaborolánnal, 2 mmol bázissal, a megadott mennyiségű katalizátorral és ligandummal, valamint 5 ml oldószerrel készült elegyét mikrohullámú reaktorban kevertettük a megadott hőmérsékleteken és ideig. A reakcióelegyből történő mintavételt követően a halogenid konverzióját és a reakcióelegyek termékarányát GC analízissel határoztuk meg.

Általános módszer a 2-klórpíridin és a 15a-e dioxaborolánok Suzuki reakciójához

113,5 mg (1 mmol) 2-klórpíridin (**14b**) 1,1 mmol **15a-e** dioxaborolánnal, 276 mg (2 mmol) kálium-karbonáttal és 5 ml MeOH/H₂O 10/1 arányú elegyével készült szuszpenziójához hozzáadtunk 21 mg (1 mol%) **13** katalizátort, valamint 8,5 mg (2 mol%) dppb-t. A reakcióelegyet 5 percen át mikrohullámú reaktorban, 160°C-on kevertettük. A reakcióelegyből történő mintavételt követően a halogenid konverzióját és a reakcióelegyek termékarányát GC analízissel határoztuk meg. A termékek flash kromatográfiás tisztítás révén történő izolálását a **16a-b** vegyületek esetén végeztünk.

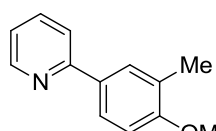
2-(4-etoxi-3-metilfenil)piridin (**16a**)



Fehér színű kristályos terméket kaptunk (185mg, 87%). O.p.: 53-54°C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,65 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,82-7,68 (m, 4H), 7,19-7,14 (m, 1H), 6,90 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,10 (q, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,45 (t, *J* = 7,2 Hz); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 158,2, 157,3, 149,3, 136,7, 131,1, 129,0, 127,1, 125,5, 121,2, 119,9, 111,0, 63,6, 16,4, 14,9; IR (KBr) ν cm⁻¹ 1604, 1587, 1561, 1507, 1467, 1433, 1394, 1309, 1281, 1247, 1181, 1151, 1131, 1109, 1042, 926, 884, 777, 742, 618; HRMS C₁₄H₁₅NO (M⁺) 213,1154, talált 213,1166.

2-(4-metoxi-3-metilfenil)piridin (**16b**)



Fehér színű, kristályos terméket kaptunk. 175 mg (88%). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,65 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 7,82-7,79 (m, 2H), 7,71-7,65 (m, 2H), 7,18-7,14 (m, 1H), 6,91 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,30 (s, 3H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 158,7, 157,3, 149,3, 136,7, 131,4, 129,2, 126,9, 125,5, 121,2, 119,9, 109,9, 55,4, 16,3; IR (KBr) ν cm⁻¹ 1591, 1563, 1520, 1507, 1472, 1466, 1455,

1432, 1405, 1284, 1267, 1249, 1237, 1217, 1165, 1143, 1019, 778, 767; HRMS $C_{13}H_{13}NO$ (M^+) 199,0997, talált 199,1000.

Boscalid intermedier (23) mikrohullámú reaktorban végrehajtott, optimált szintézise

202 mg (1 mmol) 2-nitro-klórbenzol (**21**) 172 mg (1,1 mmol) 4-klórboronsavval (**22**), 276 mg (2 mmol) kálium-karbonáttal és 5 ml DMF/H₂O 5/1 arányú elegyével készült szuszpenziójához hozzáadtunk 21 mg **13** katalizátort, valamint 13 mg (3 mol%) dppb ligandumot (**17**). A reakcióelegyet 15 percen át mikrohullámú reaktorban, 160°C-on kevertettük. A reakcióelegyből történő mintavételt követően a halogenid konverzióját és a reakcióelegyek termékarányát GC/MS analízissel határoztuk meg. A reakcióelegy feldolgozását, majd flash kromatográfiás tisztítását követően 201 mg (86%) sárga olaj terméket sikerült előállítanunk, melynek szerkezetét a ¹H-NMR és a ¹³C-NMR spektrumok irodalmi adatokkal való összehasonlítása és egyezése alapján azonosítottuk.⁶⁸

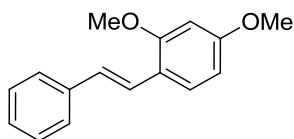
Általános módszer a Heck reakciók oldószereinek és bázisainak vizsgálatához

157 mg (1mmol) brómbenzol (**25a**) 156 mg (1,5 mmol) sztirollal (**24**), 2 mmol bázissal, 7 mg (0,33 mol%) **13** katalizátorral és 5 ml oldószerezrel készült elegyét a megadott hőmérsékletű olajfürdőn kevertettük. A reakcióelegyből történő mintavételt követően a halogenid konverzióját és a reakcióelegyek termékarányát GC analízissel határoztuk meg.

Általános módszer a sztirol és az 25b-h aril-bromidok Heck reakciójához

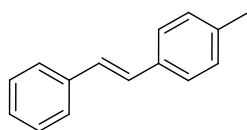
2 mmol **25b-h** aril-bromid 312 mg (3 mmol) sztirollal, 553 mg (4 mmol) kálium-karbonáttal és 10 ml MeOH/H₂O 10/1 arányú elegyével készült szuszpenziójához hozzáadtunk 14 mg (0,33 mol%) **13** katalizátort. A reakcióelegyet a megadott ideig 110°C-os olajfürdőben kevertettük. A reakcióelegyből történő mintavételt követően a halogenid konverzióját GC analízissel határoztuk meg. A reakcióelegy feldolgozását három különböző módszerrel végeztük. A feldolgozás: a várt terméket flash kromatográfiás elválasztással izoláltuk. *B* feldolgozás: A reakcióelegyet bepároltuk, a kapott nyersterméket kloroformban oldottuk, az oldhatatlan részecskéket tömörített széniszűrőn (3x) kiszűrtük, majd a szűrletet bepároltuk. *C* feldolgozás: A reakcióelegy lehűlése után a kivált nyersterméket üvegszűrőn kiszűrtük, majd diklórmétánban feloldottuk és korunddal töltött korunddal töltött rövid oszlopon történő mosással izoláltuk. A kapott termékek szerkezetét a ¹H-NMR és a ¹³C-NMR spektrumok irodalmi adatokkal való összehasonlítása és egyezése alapján azonosítottuk.⁸⁶

(E)-2,4-dimetoxisztilbén (26b)



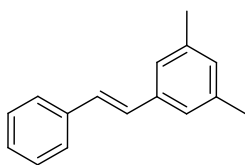
Az A-val jelölt feldolgozási módszerrel 288 mg (60%) halvány sárga olaj terméket kaptunk. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (d, $J = 8,4$ Hz, 3H), 7,42 (d, $J = 16,5$ Hz, 1 H), 7,35 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,24 (dd, $J = 4,9$ Hz, 12,1 Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 16,5$ Hz, 1H), 6,53 (dd, $J = 2,2$ Hz, 9,9 Hz, 1H), 6,49 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H); 3,88 (s, 1H), 3,84 (s, 1H), $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 160,5, 158,0, 138,3, 128,5, 127,2, 127,0, 126,9, 126,3, 123,3, 119,5, 105,0, 98,5, 55,5, 55,4.

(E)-4-Metilszilbén (26c)



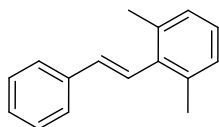
A C-vel jelölt feldolgozási módszerrel 361 mg (93%) fehér színű, kristályos terméket kaptunk. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,54 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,46 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,41-7,36 (m, 2H), 7,31-7,26 (m, 1H), 7,21 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,12 (s, 2H), 2,40 (s, 3H), $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 137,8, 137,8, 134,8, 129,7, 128,9, 128,0, 127,7, 126,7, 126,7, 21,5.

(E)-3,5-dimetilszilbén (26d)



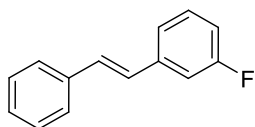
A C-vel jelölt feldolgozási módszerrel 400 mg (96%) fehér színű, kristályos terméket kaptunk. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,55-7,53 (m, 2H), 7,41-7,36 (m, 2H), 7,31-7,26 (m, 1H), 7,18 (s, 2H), 7,11 (d, $J = 2,4$ Hz, 2H), 6,95 (s, 1H), 2,38 (s, 6H), $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 138,3, 137,8, 137,5, 129,7, 129,1, 128,9, 128,5, 127,7, 126,7, 124,7, 21,5.

(E)-2,6-dimetilszilbén (26e)



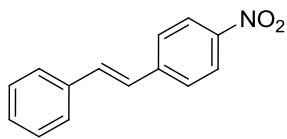
Az A-val jelölt feldolgozási módszerrel 158 mg (38%) Fehér színű, kristályos terméket kaptunk. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,54-7,52 (m, 2H); 7,42-7,37 (m, 2H); 7,32-7,26 (m, 1H); 7,13 (d, $J = 16,8$ Hz, 1H); 7,1 (m, 3H); 6,63 (d, $J = 16,8$ Hz, 1H); 2,39 (s, 6H); $^{13}\text{C-NMR}$ (ATP) (75 MHz, CDCl_3) δ 137,6 (C); 137,0 (C); 136,2 (C); 134,0 (CH); 128,7 (CH); 127,9 (CH); 127,6 (CH); 126,9 (CH); 126,7 (CH); 126,3 (CH); 21,0 (CH_3).

(E)-3-fluoroszilbén (26f)



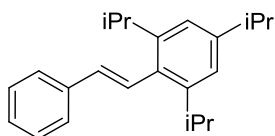
A C-vel jelölt feldolgozási módszerrel 289 mg (73%) fehér színű, kristályos terméket kaptunk. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,44 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,30 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,25-7,16 (m, 4H), 7,14 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 6,91-6,85 (m, 1H), $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 163,3 (d, $J = 244$ Hz), 139,9 (d, $J = 7,65$ Hz), 137,1, 130,3 (CH, d, $J = 8,18$ Hz); 129,0, 128,2, 127,7 (CH, d, $J = 2,70$ Hz), 126,9, 122,7 (CH, d, $J = 2,78$ Hz), 114,62 (CH, d, $J = 21,5$ Hz), 113,0 (CH, d, $J = 21,5$ Hz).

(E)-4-nitroszilbén (26g)



A C-vel jelölt feldolgozási módszerrel 302 mg (67%) sárga színű, kristályos terméket kaptunk. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8,23-8,21 (m, 2H), 7,63 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,55 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,43-7,25 (m, 4H), 7,14 (d, $J = 16,5$ Hz, 1H), $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 147,0, 144,1, 136,4, 133,6, 129,1, 127,3, 127,1, 126,5, 124,4.

(E)-2,4,6-triizopropilszilbén (27h)



Az A-val jelölt feldolgozási módszerrel 202 mg (33%) fehér színű, kristályos terméket kaptunk. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,54-7,52 (m, 2H), 7,43-7,38 (m, 2H), 7,33-7,26 (m, 1H), 7,22 (d, $J = 16,5$ Hz, 1H), 7,07 (s, 2H), 6,52 (d, $J = 16,8$ Hz, 1H), 3,31 (h, $J = 6,9$ Hz, 2H), 2,94 (h, $J = 6,9$ Hz, 1H), 1,33-1,23 (m, 18H), $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 142,4, 141,4, 132,3, 128,6, 127,7, 123,4, 122,1, 121,7, 121,0, 115,3, 29,0, 24,9, 18,7, 18,5.

Általános módszer a brómbenzol és a sztirol mikrohullámú reaktorban végrehajtott Heck reakciójának vizsgálatához

157 mg (1mmol) brómbenzol (**25a**) 156 mg (1,5mmol) sztirollal (**24**), 2 mmol bázissal és 5 ml oldószerrel készült szuszpenziójához hozzáadtuk a megadott mennyiségű **13** katalizátort. A reakcióelegyet a megadott hőmérsékleten és ideig mikrohullámú reaktorban kevertettük. A reakcióelegyből történő mintavételt követően a halogenid konverzióját és a reakcióelegyek termékarányát GC/MS analízissel határoztuk meg.



Általános módszer a 4-brómtoluol és a fenilacetilén Songashira reakciójának vizsgálatához

171 mg (1 mmol) 4-brómtoluol (**25c**) 153 mg (1,5 mmol) fenilacetilénnel (**27**), 207 mg kálium-karbonáttal (1,5 mmol) és 5 ml DMF-el készült szuszpenziójához hozzáadtuk a megfelelő katalizátorokat, majd a reakcióelegyet 110°C-os olajfürdőn kevertettük a megadott ideig. A reakcióelegyből történő mintavételt követően a halogenid konverzióját gázkromatográfiával határoztuk meg.

Általános módszer az oldószerek teszteléséhez a 4-brómtoluol és a fenilacetilén Sonogashira reakciójában

171 mg (1 mmol) 4-brómtoluol (**25c**) 153 mg (1,5 mmol) fenilacetilénnel (**27**), 207 mg kálium-karbonáttal (1,5 mmol) és 5 ml oldószerrel készült szuszpenziójához 28 mg (1,33

mol%) **13** katalizátort adtunk, majd a reakcióelegyet 110°C-os olajfürdőn kevertettük a megadott ideig. A reakcióelegyből történő mintavételt követően a halogenid konverzióját gázkromatográfiával határoztuk meg.

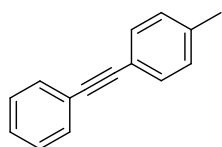
Általános módszer a Songashira reakciók optimalizálásához

1 mmol szerves brómvegyület (**25c**, **25h-j**, **29**) 153 mg (1,5 mmol) fenilacetilénnel (**27**), 207 mg kálium-karbonáttal (1,5 mmol) és 5 ml oldószerrel készült szuszpenziójához 28 mg (1,33 mol%) **13** katalizátort adtunk, majd a reakcióelegyet 110°C-os olajfürdőn kevertettük a megadott ideig. A reakcióelegyből történő mintavételt követően a halogenid konverzióját és a reakcióelegyek termékarányát gázkromatográfiával határoztuk meg.

Általános módszer a fenilacetilén és szerves brómvegyületek Sonogashira reakciójához

3 mmol szerves brómvegyület (**25c**, **25h-j**, **29**) 460 mg (4,5 mmol) fenilacetilénnel (**27**), 829 mg kálium-karbonáttal (6 mmol) és 15 ml oldószerrel készült szuszpenziójához hozzáadtunk 84 mg (1,33 mol%) **13** katalizátort. A reakcióelegyet a megadott ideig 110°C-os olajfürdőn kevertettük. A reakciók lejátszódása után a reakcióelegyeket bepároltuk, és a nyers termék tisztítását flash kromatográfiával végeztük. A kapott termékek szerkezetét a ¹H-NMR és a ¹³C-NMR spektrumok irodalmi adatokkal való összehasonlítása és egyezése alapján azonosítottuk.⁸⁷

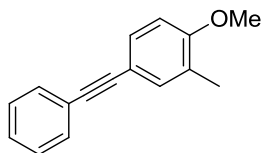
1-metil-4-(feniletinil)benzol (**28a**)



513 mg 4-brómtoluolból (**25c**) kiindulva, butanol oldószer alkalmazása mellett 381 mg (66%) fehér színű kristályos terméket kaptunk. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,60-7,57 (m, 2H), 7,49 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,40-7,35 (m, 3H), 7,20 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 2,41 (s, 3H), ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 138,6, 131,8, 131,7, 129,3, 128,5, 128,3, 123,7, 120,4, 89,8,

89,0, 21,7.

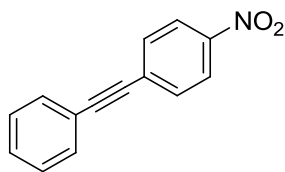
4-metoxi-3-metil-4-(feniletinil)benzol (**28b**)



603 mg 4-metoxi-2-metil-brómbenzolból (**25i**) kiindulva butanol oldószer alkalmazásával 147 mg (22%) halvány sárga színű kristályos terméket kaptunk. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,43 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,26-7,22 (m, 5H), 6,70 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,13 (s,

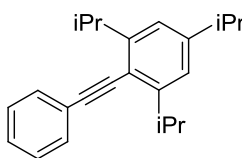
3H), ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 133,9, 131,5, 130,6, 128,5, 128,3, 127,9, 123,8, 114,9, 109,9, 89,9, 87,8, 55,4, 16,1.

1-nitro-4-(feniletinil)benzol (28c)



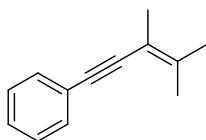
606 mg 4-nitro-brómbenzolból (**25j**) kiindulva, butanol oldószer alkalmazásával 449 mg (67%) halvány sárga színű, kristályos terméket kaptunk. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.17 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,62 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,58-7,55 (m, 2H), 7,41-7,38 (m, 3H), $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 147,0, 132,3, 131,9, 130,3, 129,4, 129,0, 123,7, 122,2, 94,8, 87,7.

Fenil-(2,4,6-triizoprpfenil)-acetilén (28d)



715 mg 2,4,6-triizopropil-brómbenzolból (**25h**) kiindulva glicerinformál oldószer alkalmazásával 365 mg (40%) színtelen olaj terméket kaptunk. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,58 (dd, $J = 8,0$ Hz, 1,4 Hz, 2H), 7,43-7,35 (m, 3H), 7,07 (s, 2H), 3,65 (sept, $J = 6,9$ Hz, 2H), 2,96 (sept, $J = 6,9$ Hz, 1H), 1,36 (d, $J = 6,9$ Hz, 12H), 1,32 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H), $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 149,5, 131,5, 128,6, 128,1, 124,6, 120,7, 118,7, 97,0, 87,3, 34,9, 32,2, 24,2, 23,6.

3,4-Dimetil-1-fenilpent-3-én-1-in (30)



447 mg 2-bróm-3-metil-but-2-énből (**29**) kiindulva glicerinformál oldószer alkalmazásával 311 mg (61%) színtelen olaj terméket kaptunk. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,45-7,39 (m, 2H), 7,34-7,22 (m, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,89 (s, 3H), 1,79 (s, 3H).

Általános módszer a benzol és a 4-brómtolul palládium katalizált C-H aktiválási reakciójának vizsgálatához

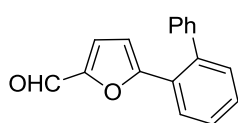
110 mg (0,64 mmol) 4-brómtolul (**25c**) 3 ml benzollal és 3,5 ml oldószerrel készült oldatához hozzáadtunk 221 mg (2,5 ekv.) kálium-karbonátot 30 mol% segédanyagot, 3 mol% katalizátort és 3 mol% ligandumot. Az így kapott reakcióelegyet a megadott hőmérsékletű olajfürdőn kevertettük meghatározott ideig. A reakcióelegyből történő mintavételt követően a halogenid konverzióját és a reakcióelegyek termékarányát GC/MS analízissel határoztuk meg.

Általános módszer a biaril molekulák C-H aktiválással történő előállításához

Egy jól záródó csavaros kupakkal ellátott üvegcsébe bemértünk 1 mmol heteroaromás vegyületet, 1 mmol aril-bromidot, 0-5-2 mol% **13** katalizátort, 207 mg (1,5 mmol) kálium-karbonátot, 31 mg (30 mol%) pivalinsavat és 3 ml DMA oldószerrel. A reakcióelegyet 1-24 órán át 140°C-os olajfürdőn kevertettük, miközben a reakció végbemenetelét GC/MS analízissel követtük. A reakció lejátszódását követően a reakcióelegyet hagytuk szobahőmérsékletűre hűlni, majd 7 ml etil-acetáttal hígítottuk, 2 x 10 ml vízzel extraháltuk és az egyesített szerves fázisokat nátrium-szulfáton szárítottuk. Az oldószer lepárlását követően a nyersterméket flash kromatográfiával tisztítottuk. A már ismert termékek szerkezetét a $^1\text{H-}$

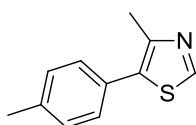
NMR és a ^{13}C -NMR spektrumok irodalmi adatokkal való összehasonlítása és egyezése alapján azonosítottuk.^{33,88}

5-(Bifenil-2-il)furán-2-karbaldehid (38)



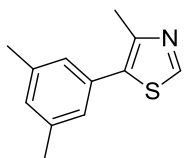
Flash kromatográfiás tisztítást követően 169 mg (68%) sötét narancssárga színű olajat kaptunk. ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9,57 (s, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,53-7,22 (m, 8H), 7,03 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 5,63 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 177,2, 158,4, 151,2, 141,0, 140,8, 130,8, 129,1, 128,9, 128,4, 127,9, 127,8, 127,7, 127,6, 122,7, 111,8.

4-Metil-5-(p-tolil)-tiazol(39a)



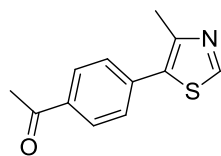
Flash kromatográfiás tisztítást követően 148 mg (78%) sárga olaj terméket kaptunk. ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,63 (s, 1H), 7,33 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,22 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 149,9, 148,4, 137,7, 131,8, 129,3, 129,0, 128,8, 21,1, 16,0.

5-(3,5-Dimetilfenil)-4-metiltiazol (39b)



Flash kromatográfiás tisztítást követően mg (47%) sárga olaj terméket kaptunk. ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,64 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,00 (s, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,38 (s, 6H), ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 149,9, 148,1, 138,2, 132,0, 131,3, 129,5, 127,0, 21,2, 16,1.

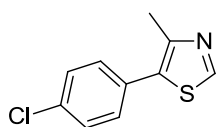
1-(4-(4-Metiltiazol-5-il)fenil)-etanon (39c)



Flash kromatográfiás tisztítást követően 120 mg (55%) sárga olaj terméket kaptunk. ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,69 (s, 1H), 7,98 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,51 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 197,2, 151,0, 149,4, 136,7, 135,0, 130,7, 129,1, 128,6,

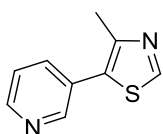
26,5, 16,3.

5-(4-Klórfenil)-4-metiltiazol (39d)



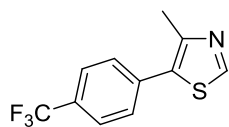
Flash kromatográfiás tisztítást követően 140 mg (67%) sárga olaj terméket kaptunk. ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,68 (s, 1H), 7,38 (m, 4H), 2,51 (s, 3H), ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 150,4, 148,8, 134,0, 130,6 130,5, 130,4, 128,9, 16,0.

4-Metil-5-(piridin-3-il)-tiazol (39e)



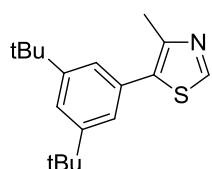
Flash kromatográfiás tisztítást követően 95 mg (54%) sárga olaj terméket kaptunk. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,75 (s, 1H), 8,69 (br s, 1H), 8,59 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H), 7,78-7,69 (m, 1H), 7,40-7,35 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 151,1, 149,8, 149,4, 148,6, 136,2, 128,1, 127,9, 123,2, 15,8.

4-Metil-5-(4-(trifluorometil)fenil)-tiazol (39f)



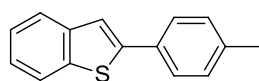
Flash kromatográfiás tisztítást követően 190 mg (78%) sárga olaj terméket kaptunk. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8,73 (s, 1H), 7,68 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,56 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 2,56 (s, 3H), $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 151,1, 149,6, 135,7, 130,4, 129,9 (q, $J=33$ Hz), 129,5, 125,7 (q, $J= 3,5$ Hz), 123,9 (q, $J= 266$ Hz), 16,1; GC-MS (EI): 51, 69, 103, 147, 183, 216, 243.

5-(3,5-di-tercbutil-fenil)-4-metiltiazol (39g)



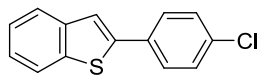
Flash kromatográfiás tisztítást követően 153 mg (53%) sárga olaj terméket kaptunk. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8,68 (s, 1H), 7,41 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 1,8$ Hz, 2H), 2,75 (s, 3H), 1,39 (s, 18H), $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 151,1, 149,9, 148,1, 134,2, 131,0, 123,7, 122,0, 34,9, 31,4, 16,2; HRMS $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NS}$ (M^+) 287,1708, talált 287,1709.

2-(4-Tolil)-benztiófén (41a)



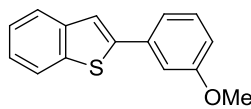
Flash kromatográfiás tisztítást követően 140 mg (63%) fehér színű, kristályos terméket kaptunk. O.p.: 167-168°C. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,86 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,42-7,31 (m, 2H), 7,27 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 144,4, 140,8, 139,3, 138,2, 131,5, 129,6, 126,3, 124,4, 124,1, 123,4, 122,2, 118,8, 21,2.

2-(4-Klórfenil)-benztiófén (41b)



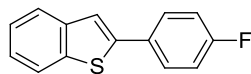
Flash kromatográfiás tisztítást követően 151 mg (62%) fehér színű, kristályos terméket kaptunk. O.p.: 191-192°C. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,88- 7,74 (m, 2H), 7,62 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,39 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,35-7,22 (m, 2H), $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 142,8, 140,5, 139,5, 134,1, 132,7, 129,1, 127,6, 124,6, 124,5, 123,6, 122,2, 119,8.

2-(3-Metoxifenil)-benztiófén (41c)



Flash kromatográfiás tisztítást követően 140 mg (58%) fehér színű, kristályos terméket kaptunk. O.p.: 82-84°C. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,86 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,41-7,29 (m, 5H), 6,94-6,92 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 160,3, 144,4, 140,9, 139,8, 135,9, 130,2, 124,8, 124,6, 123,9, 122,5, 120,0, 119,4, 114,0, 112,4, 55,6.

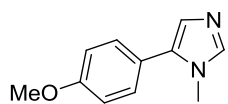
2-(4-fluorofenil)-benztiófén (41d)



Flash kromatográfiás tisztítást követően 150 mg (66%). fehér színű, kristályos terméket kaptunk. O.p.: 128-130°C. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz,

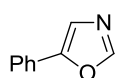
THF- d_8) δ 7,86–7,83 (m, 2H), 7,81–7,66 (m, 2H), 7,66 (br s, 1H), 7,36–7,27 (m, 2 H), 7,22–7,16 (m, 2 H); ^{13}C NMR (75 MHz, THF- d_8) δ 163,4 (d, $J_{CF} = 256$ Hz), 143,6, 142,9, 140,3, 131,7, 129,0 (d, $J_{CF} = 10$ Hz), 125,4, 125,3, 124,4, 123,0, 120,7, 116,7 (d, $J_{CF} = 21$ Hz).

1-Metil-5-(4-metoxifenil)-imidazol (42)



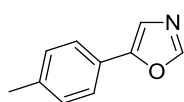
Flash kromatográfiás tisztítást követően 169 mg (90%) halván sárga színű, kristályos terméket kaptunk. O.p.: 106–108°C. ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,56 (s, 1H), 7,29 (d, $J=10,0$ Hz, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,96 (d, $J=10,0$ Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 159,4, 138,6, 133,2, 129,8, 127,3, 122,2, 114,1, 55,2, 32,3.

5-feniloxazol (43a)



Flash kromatográfiás tisztítást követően 79 mg (54%) fehér színű, kristályos terméket kaptunk. O.p.: 39–40°C. ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,90 (s, 1H), 7,64 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,41 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,34–7,32 (m, 2H), ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 151,5, 150,4, 128,9, 128,6, 127,7, 124,3, 121,4.

5-(p-Tolil)-oxazol (43b)



Flash kromatográfiás tisztítást követően 90 mg (57%) fehér színű, kristályos terméket kaptunk. O.p.: 65–66°C. ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,87 (s, 1H), 7,53 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,21 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 2,26 (s, 3H), ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 151,6, 150,0, 138,5, 129,5, 124,9, 124,2, 120,7, 21,3.

Általános módszer a 2-brómpiridin mikrohullámú reaktorban végrehajtott Suzuki reakciójának bázis optimalizálásához

79 mg 2-brómpiridin (**14a**) (0,5 mmol) 0,55 mmol **15c-f** dioxaborolánnal (vagy szabad boronsavval), 1mmol (2 ekv.) bázissal, 21 mg (1mol%) **13** katalizátorral, valamint 2,5 ml MeOH/ H_2O (10/1) oldószerkeleggyel készült szuszpenzióját mikrohullámú reaktorban kevertettük 110°C-on a megadott ideig. A reakcióelegyből történő mintavételt követően a halogenid konverzióját és a reakcióelegyek termékarányát GC/MS analízissel határoztuk meg.

Általános módszer a 2-brómpiridin áramlásos reaktorban végrehajtott Suzuki reakciójához

Összekevertünk 5,7 g alumínium-oxidot (100–200 mesh) és 42 mg (1 mol%) **13** katalizátort, majd a keveréket rozsdamentes acéloszlopba (vagy hőálló üvegoszlopba) töltöttük, és az így kapott katalizátorágyat beszereltük az áramlásos készülékünkbe. Ezután 316 mg (2mmol) 2-brómpiridint (**14a**), 2,2 mmol dioxaborolánt (vagy szabad boronsavat) és 1,303 g (4 mmol) cézium-karbonátot feloldottunk 20 ml MeOH/ H_2O (10/1) oldószerkeleggyben. Az így kapott oldatot a megadott áramlási sebesség alkalmazásával az előzetesen 110°C-ra melegített

katalizátorágyra juttattuk, majd MeOH/H₂O (10/1) oldószerkeleggyel eluáltuk. A nyersterméket szilikára pároltuk és Hexán/EtOAc (3/1) eluens alkalmazásával flash kromatográfiával tisztítottuk. Mindhárom esetben fehér színű, kristályos terméket kaptunk, melyek szerkezete spektroszkópiás mérések alapján megegyeztet a **16c** és **16f** vegyületekkel.

Általános módszer az *előre formulázott Szuperstabil Pd(0)* katalizátor Suzuki és Heck reakciókban való alkalmazásához

A reakciókhoz két különböző típusú tablettát használtunk fel. Az **A** jelű tablettát 276 mg kálium-karbonát (2 mmol) és 21 mg (1mol%) **13** katalizátor keverékéből nagynyomású prés segítségével állítottuk elő, míg a **B** jelű tablettát szintén 276 mg (2 mmol) kálium-karbonát, 4,2 mg **13** katalizátor (0,2 mol%) és 1,3 mg dppb (**17**) (0,3 mol%) porkeverékből préseltük.

A tabletták *Suzuki reakciókban* való alkalmazhatóságának vizsgálatához 158 mg (1 mmol) 2-brómpiridin (**14a**) 288 mg (1,5 ekv.) **15b** dioxaborolánnal és 5 ml MeOH/H₂O (10/1) oldószerkeleggyel készült oldatához szobahőmérsékleten hozzáadtuk az **A** (illetve második esetben a **B**) jelű tablettát, és a reakcióelegyet 1 órán át 110°C-os olajfürdőn kevertettük, miközben a tabletta fokozatosan feloldódott. A reakcióelegyekből történő mintavételt követően a halogenid konverzióját és a reakcióelegyek termékarányát GC/MS analízissel határoztuk meg.

Heck reakcióban csak az **A** jelű tabletta alkalmazhatóságát vizsgáltuk. 157 mg (1mmol) brómbenzol (**25a**) és 156 mg (1,5 ekv.) sztirol (**24**) 5 ml MeOH/H₂O (10/1) oldószerkeleggyel készült oldatához szobahőmérsékleten hozzáadtuk az **A** jelű tablettát, és a reakcióelegyet 1 órán át 110°C-os olajfürdőn kevertettük, miközben a tabletta fokozatosan feloldódott. A reakcióelegyből történő mintavételt követően a halogenid konverzióját és a reakcióelegy termékarányát GC/MS analízissel határoztuk meg.

A katalizátor toxikológiai vizsgálata

A Szuperstabil Pd(0) katalizátor toxikológiai vizsgálatát az Advin Kft. végezte. A kísérletek során tíz, B6 típusú, „minimal disease” körülmények között tartott nőtényeget vizsgáltak. A katalizátorból PEG-200 és Vortex jelenlétében oldatot készítettek, amelyet szonda segítségével orálisan juttattak az egerek gyomrába. A katalizátort 4 különböző dózisban alkalmazták, egy adott dózist 2 egér kapott. További két egéren kontroll kísérletet végeztek, ezek csak az oldószerként szolgáló PEG-200-at kapták.

A beadagolást követően egy hétig vizsgálták az egerek viselkedését és fizikai állapotát, testsúlyukat pedig regisztrálták. Mérgezésre utaló jeleket nem találtak, az egerek viselkedése normális volt, súlyuk pedig nem változott jelentősen. A katalizátor gyenge oldódásának következtében, az oldhatósági határ elérése miatt az LD50 értéket nem sikerült meghatározniuk. Az egy hetes vizsgálatot követően az egereket elaltatták, szerveiket (agy, szív, tüdő, máj) kipreparálták, formalinban fixálták, majd paraffinba ágyazták. A paraffinba ágyazott szerveket metszették, majd hematoxillin-eozin festést alkalmazva mikroszkópos elemzésnek vetették alá. A patológiai vizsgálat során semmilyen eltérést nem tapasztaltak a kezelt és a kontroll állatok között.

egér ID	dózis	Az egerek súlya a vizsgálat napján (g)						
		1. nap	2. nap	3. nap	4. nap	5. nap	6. nap	7. nap
1	kontroll	26,3	26,5	27,0	26,6	26,9	26,8	26,7
2	kontroll	25,6	25,0	25,8	26,3	27,1	26,8	26,5
3	100 mg/kg	23,0	23,2	24,0	23,9	24,3	24,8	25,1
4	100 mg/kg	27,0	26,7	27,7	27,9	27,3	27,4	27,5
5	200 mg/kg	24,0	24,7	25,4	25,2	24,9	25,0	25,0
6	200 mg/kg	27,8	27,9	28,6	29,6	29,2	29,1	29,0
7	500 mg/kg	26,9	27,7	28,4	29,0	29,5	29,3	29,1
8	500 mg/kg	25,2	25,7	26,1	26,3	26,6	26,4	26,2
9	1 g/kg		22,5	22,8	23,0	22,6	22,3	22,0
10	1 g/kg		23,7	24,1	24,1	24,0	23,6	23,4

Summary

The synthesis and characterization of an unprecedentedly thermo- and airstable Pd(0) complex from readily available electron-poor fluorinated phosphine is described.

During our investigations, we have recognised that the origin of the enormous complex stability is associated with the enhanced ligand-ligand dispersion interactions.

As part of our efforts to test the efficiency of the Superstable Pd(0) catalyst in various cross-coupling reactions, we found that this new complex could be apply for the Suzuki coupling of arylbromides with dioxaborolanes in several solvent system reaching good yields. Moreover, the catalytic activity of the complex could be further improved via using it in a combination with other phosphine ligands (especially with dppb), which conditions able to achieve the coupling of the less reactive chloropyridine with excellent yields. Despite the applied elevated reaction temperature, there was no detectable catalyst decomposition during the Suzuki reactions.

To further test our catalyst in Heck and Sonogashira reactions, we also found that the yields of these reactions are more sensitive to the nature of the solvent and the base, than the Suzuki couplings. Nevertheless, after optimization of the reaction conditions, stilbene and acetilene derivatives could be obtained with moderate to good yields.

Next, we extended the applicability of the new complex towards the C-H activation reactions. Beside the successful direct arylation of benzene, we could achieve moderate to good yields in the direct arylation of several hetarenes (furan, thiazol, benzothiophene, imidazole, oxazole) with a broad range of electronically varied aryl bromides.

Finally, exploiting the opportunities arising from the complex stability, we expanded the synthetic application of the catalyst with two practically important idea using the complex in flow reactor and preparing an advantageous formula via mixing the catalyst with potassium-carbonate.

According to our experiences, we conclude that the Superstable Pd(0) catalyst proved to be an easily obtainable and storable robust catalyst, which could be use in several cross-coupling reactions with low catalyst low. We also believe that this new complex would be an industrially important catalyst in the future.

Irodalomjegyzék

- ¹ F. Meyer, C. Limberg, *Top. Organomet. Chem.* Springer, Berlin, **2007**, 22.
- ² J. Smidt, W. Hafner, R. Jira, J. Sedlmeier, R. Sieber, R. Rüttinger, H. Kojer, *Angew. Chem.* **1959**, 71, 176.
- ³ R. J. P. Corriu, J. P. Masse, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 144.
- ⁴ K. Tamao, K. Sumitani, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 4373.
- ⁵ S. Baba, E. I. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 6729.
- ⁶ D. Milstein, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 4992.
- ⁷ Y. Hatanaka, T. Hiyama, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 918.
- ⁸ a) N. Miyaura, K. Yamada, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 36, 3437; b) N. Miyaura, A. Suzuki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 866; c) N. Miyaura, K. Yamada, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457.
- ⁹ K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 4467.
- ¹⁰ T. Mizoroki, K. Mori, A. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, 44, 581; R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 5518; R. F. Heck, J. P. Nolley, *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 2320; R. F. Heck, *Acc. Chem. Res.* **1979**, 12, 146.
- ¹¹ A. O. Aliprantis, J. W. Canary, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 6985.
- ¹² D. H. Gerlach, R. A. Kane, G. W. Parshall, J. P. Jesson, E. L. Muetterties, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 3543; P. Fitton, E. A. Rick, *J. Organomet. Chem.* **1971**, 28, 287; P. E. Garrou, R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 4115.
- ¹³ D. Zhao, J. You, C. Hu, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 5466.
- ¹⁴ J. K. Stille, K. S. Y. Lau, *Acc. Chem. Res.* **1977**, 10, 434.
- ¹⁵ C. Amatore, A. Jutand, *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 254; C. Amatore, A. Jutand, *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 314.
- ¹⁶ F. Fauvarque, F. Pflueger, M. Troupel, *J. Organomet. Chem.* **1981**, 208, 419.
- ¹⁷ N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457; S. P. Stanforth, *Tetrahedron* **1998**, 54, 263; S. Kotha, K. Lahiri, D. Kashinath, *Tetrahedron* **2002**, 58, 9633; N. Miyaura, *Top. Curr. Chem.* **2002**, 219, 11; F. Bellina, A. Carpita, R. Rossi, *Synthesis* **2004**, 15, 2419.
- ¹⁸ Y. R. Luo, *Handbook of Bond Dissociation Energies in Organic Compounds*, CRC Press, New York, **2003**.
- ¹⁹ A. Littke, C. Dai, G. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4020.
- ²⁰ C. A. Tolman, *Chem. Rev.* **1977**, 77, 313.
- ²¹ C. S. Wei, G. H. M. Davies, O. Soltani, J. Albrecht, Q. Gao, C. Pathirana, Y. Hsiao, S. Tummala, M. D. Easgate, **2013**, 52, 5822.
- ²² N. Hadei, E. A. B. Kantchev, C. J. O'Brien, M. G. Organ, *Org. Lett.* **2005**, 7, 3805.

- ²³ K. Matos, J. A. Soderquist, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 461; B. H. Ridgway, K. A. Woerpel, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 458.
- ²⁴ A. L. Casado, P. Espiet, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8978; W. D. Cotter, L. Barbour, K. L. McNamara, R. Hechter, R. J. Lachicotte, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11016.
- ²⁵ U. Christmann, R. Vilar, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 366; E. Galardon, S. Ramdeehul, J. M. Brown, A. Cowley, K. K. M. Hii, A. Jutand, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1838; E. R. Strieter, D. G. Blackmond, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13978.
- ²⁶ S. W. Wright, D. L. Hageman, L. D. McClure, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6095.
- ²⁷ T. I. Wallow, B. M. Novak, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5034; J. C. Norrild, H. Eggert; *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1479.
- ²⁸ E. Negishi, *ACC. Chem. Res.* **1982**, *15*, 340; E. Negishi, *Pure Appl. Chem.* **1981**, *53*, 2333; A. Minato, K. Tamao, K. Suzuki, M. Kumada; *Tetrahedron* **1980**, 4017; V. Fiandanese, G. Marchese, N. F. Ronzini, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 647.
- ²⁹ J. M. Chatt, M. Davidson, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 843; R. G. Bergman, *Science* **1984**, 223, 902; J. A. Labinger, J. E. Bercaw, *Nature*, **2002**, *417*, 507; R. A. Periana, D.J. Taube, E.R. Evitt, D.G. Loffler, P. R. Wentrcek, G. Voss, T. Masuda, *Science*, **1993**, 340; A. H. Janowicz, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 352; H. Y. Chen, S. Schlecht, T. C. Semple, J. F. Hartwig, *Science*, **2000**, 287, 1995; F. Kakiuchi, S. Murai, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 826.
- ³⁰ R. H. Crabtree; *J. Organomet. Chem.* **2004**, 689, 4083; D. Zhao, J. You, C. Hu, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 5466.
- ³¹ D. Alberico, M. E. Scott, M. Lautens, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 174; L. Ackermann, R. Vicente, A. R. Kapdi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9792; X. Chen, K. M. Engle, D. H. Wang, J. Q. Yu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5094; N. Kuhl, M. N. Hopkinson, J. W. Delord, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10236; C. Verrier, P. Lassalas, L. Théveau, G. Quéguiner, F. Trécourt, F. Marsais, C. Hoarau, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1584; R. Rossi, F. Bellina, M. Lessi, C. Manzinia, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 17; Julien Roger, A. L. Gottumukkala, H. Doucet, *ChemCatChem* **2010**, *2*, 20; A. Sharma, D. Vacchani, E. Van der Eycken, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 1158.
- ³² L. C. Campeau, M. Parisien, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9186; O. Daugulis, V. G. Zaitsev, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4046.
- ³³ B. Liégault, D. Lapointe, L. Caron, A. Vlassova, K. Fagnou, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1826.
- ³⁴ M. Lafrance, D. Lapointe, K. Fagnou, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6015.
- ³⁵ M. Lafrance, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1649.
- ³⁶ C. Pérez-Balado, A. Willemsens, D. Ormerod, W. Aelterman, N. Mertens, *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 237; V. Štimac, M. M. Škugor, I. P. Jakopović, A. Vinter, M. Ilijaš, S. Alihodžić, S. Mutak; *Org. Process Res. Dev.* **2010**, *14*, 1393.
- ³⁷ H. Li, C. C. C. Johansson Seechurn, T. J. Colacot, *ACS Catal.* **2012**, *2*, 1147.
- ³⁸ M. Beller, H. Fischer, W. A. Herrmann, C. Brossmer, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1992; I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *J. Organomet. Chem.* **2004**, 689, 4055.
- ³⁹ M. G. Andreu, A. Zapf, M. Beller, *Chem. Commun.* **2000**, 2475.

- ⁴⁰ A. G. Orpen, N. G. Connelly, *Organometallics* **1990**, 9, 1206; N. Fey, A. G. Orpen, J. N. Harvey, *Coord. Chem. Rev.* **2009**, 253, 704.
- ⁴¹ A. F. Littke, G. C. Fu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 38, 3387.
- ⁴² A. L. Seligson, W. C. Troglor, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 2520.
- ⁴³ M. R. Netherton, G. C. Fu, *Org. Lett.* **2001**, 3, 4295.
- ⁴⁴ K. Billingsley, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 3358.
- ⁴⁵ D. S. Surry, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6338.
- ⁴⁶ Q. Shelby, N. Kataoka, G. Mann, J. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 10718; N. Kataoka, Q. Shelby, J. P. Stambuli, J. F. Hartwig, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5553.
- ⁴⁷ C. Zhang, J. Huang, M. L. Trudell, S. P. Nolan, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 3804; N. Marion, S. P. Nolan, *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 1440.
- ⁴⁸ V. P. W. Böhm, C. W. K. Gstöttmeyer, T. Weskamp, W. A. Herrmann, *J. Organomet. Chem.* **2000**, 595, 186.
- ⁴⁹ M. G. Organ, S. Avola, I. Dubovyk, N. Hadei, E. A. B. Kantchev, C. J. O'Brien, C. Valente, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 4749; J. Nasielski, N. Hadei, G. Achonduh, E. A. B. Kantchev, C. J. O'Brien, A. Lough, M. G. Organ, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 10844.
- ⁵⁰ S. I. Khan, M. W. Greenstaff, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1077; N. J. Whitecomb, K. K. Hii, S. E. Gibson, *Tetrahedron* **2001**, 57, 7449.
- ⁵¹ G. W. Kabalka, *Org. Lett.* **1999**, 1, 1423; J. F. Wei, J. Jiao, J.-J. Feng, J. Lv, X.-R. Zhang, X. Y. Shi, Z. G. Chen, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 6283; J. Yang, P. Li, L. Wang, *Synthesis*, **2011**, 1295; G. Lv, W. Mai, R. Jin, L. Gao, *Synlett* **2008**, 1418; P. Nun, J. Martinez, F. Lamaty, *Synlett* **2009**, 1761.
- ⁵² M. R. Buchmeiser, T. Schareina, R. Kempe, K. Wurst, *J. Organomet. Chem.* **2001**, 634, 39; F. Quignard, S. Larbot, S. Goutodier, A. Choplin, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2002**, 1147.
- ⁵³ a) Z. Novák, A. Szabó, J. Répási, A. Kotschy, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 3327; b) V. Farina, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1553.
- ⁵⁴ G. C. Fu, *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 1555; M. Beller, H. Fischer, A. Wolfgang, A. Herrmann, K. Öfele, C. Brossmer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, 34, 1848; U. Nettekoven, A. Schnyder, H.-U. Blaser, F. Naud, *Synlett* **2004**, 14, 2549.
- ⁵⁵ Magano, J. R. Dunetz, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 2177; F. Naso, F. Babudri, G. M. Farinola, *Pure Appl. Chem.* **1999**, 71, 1485.
- ⁵⁶ A. H. M. de Vries, F. J. Parlevliet, L. Schmieder-van de Vondervoort, J. H. M. Mommers, H. J. W. Henderickx, M. A. M. Walet, J. G. de Vries, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344.
- ⁵⁷ The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, **2007**; C. Torborg, M. Beller, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 3027.
- ⁵⁸ V. F. Slagt, A. H. M. de Vries, J. G. de Vries, R. M. Kellogg, *Org. Proc. Res. Dev.* **2010**, 14, 30.
- ⁵⁹ G. Mann, J. F. Hartwig, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8005; O. René, K. Fagnou, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 2116; M. Lafrance, D. Lapointe, K. Fagnou, *Tetrahedron*, **2008**, 64, 6015;

L. C. Campeau, M. Parisien, M. Leblanc, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9186; C. Huang, V. Gevorgyan, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2442; J. Hitce, P. Retailleau, O. Baudoin, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 792; T. Korenaga, A. Ko, K. Uotani, Y. Tanaka, T. Sakai; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 10703.

⁶⁰ Z. Dalicsek, F. Pollreisz, T. Soós, *Chem. Comm.* **2009**, 4587.

⁶¹ WO 2012/093271 A1

⁶² Zoltán Dalicsek, *Doktori értekezés* **2009**.

⁶³ M. S. G. Ahlquist, P. O. Norrby, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11794.

⁶⁴ F. Weinhold, C. Landis, *Valency and Bonding. A natural bond orbital Donor-acceptor perspective*, Cambridge University Press Cambridge, **2005**; P. Pyykkö, *J. Organomet. Chem.*, **2006**, *691*, 4336.

⁶⁵ P. R. Schreiner, L. V. Chernish, P. A. Gunchenko, E. Y. Tikhonchuk, H. Hausmann, M. Serafin, S. Schlecht, J. E. P. Dahl, R. M. K. Carlson, A. A. Fokin, J. Magano, J. R. Dunetz, *Nature* **2011**, *477*, 308; S. Grimme P. R. Schreiner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 12639; B. D. Reken, T. M. Brown, J. C. Fettinger, F. Lips, H. M. Tuononen, R. H. Herber, P. P. Power, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10134; M. S. G. Ahlquist, P. O. Norrby, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11794; X. Xu, B. Pooi, H. Hirao, S. H. Hong, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 1283. D. W. Stephan, G. Erker, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 46; T. A. Rokob, A. Hamza, A. Stirling, T. Soós, I. Pápai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2435.

⁶⁶ D. G. Hall, *Boronic Acids: Preparation and Applications in Organic Synthesis, Medicine and Materials*, Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2011**.

⁶⁷ European Medicines Agency **2009**. (CPMP/ICH/283/95)

⁶⁸ T. N. Glasnova, C. O. Kappe, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 3089.

⁶⁹ I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009.

⁷⁰ R. Chinchilla, C. Nájera, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 874; H. Doucet, J. C. Hierso, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 834.

⁷¹ C. Glaser, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1869**, *2*, 422.

⁷² A. Komáromi, G. L. Tolnai, Z. Novák, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 7294; A. Soheili, J. Albaneze-Walker, J. A. Murry, P. G. Dormer, D. L. Hughes, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4191; N. E. Leadbeater, B. J. Tominack, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8653; S. Urgaonkar, J. G. Verkade, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5752; C. S. Consorti, F. R. Flores, F. Rominger, J. Dupont, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 133; A. John, M. M. Shaikh, P. Ghosh, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2009**, 10581; Y.-Y. Kuang, F. E. Chen, *Helv. Chim. Acta* **2009**, *92*, 897.

⁷³ D. Gelman, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5993.

⁷⁴ J. H. Li, J. L. Li, D. P. Wang, S. F. Pi, Y. X. Xie, M. B. Zhang, X. C. Hu, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2053; K. Okuro, M. Furuune, M. Enna, M. Miura, M. Nomura, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4716; P. Saejueng, C. G. Bates, D. Venkataraman, *Synthesis* **2005**, 1706; M. B. Thathagar, J. Beckers, G. Rothenberg, *Green Chem.* **2004**, *6*, 215; C. G. Bates, P. Saejueng, D. Venkataraman, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1441; C. G. Bates, P. Saejueng, J. M. Murphy, D. Venkataraman, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4727; S. Cacchi, G. Fabrizi, L. M. Parisi, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3843; R. K. Gujadhur, C. G. Bates, D. Venkataraman, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4315; F.

- Monnier, F. Turtaut, L. Duroure, M. Taillefer, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3203; D. Ma, F. Liu, *Chem. Commun.* **2004**, 1934; M. Beaupérin, A. Job, H. Cattey, S. Royer, P. Meunier, J. C. Hierso, *Organometallics* **2010**, *29*, 2815; G. Thakur, E. A. Jaseer, A. B. Naidu, G. Sekar, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2865; K. G. Thakur, G. Sekar, *Synthesis* **2009**, 5091.
- ⁷⁵ Zs. Gonda, G. L. Tolnai, Z. Novák, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11822.
- ⁷⁶ C. E. Garrett, K. Prasad, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 889.
- ⁷⁷ J. Yamaguchi, A. D. Yamaguchi, K. Itami, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8960; I. Cepanec in *Synthesis of Biaryls*, Elsevier Science & Technology, Oxford, **2004**.
- ⁷⁸ J. Hassan, M. Sevignon, C. Gozzi, E. Schulz, M. Lemaire, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359.
- ⁷⁹ S. Rousseaux, S. I. Gorelsky, B. K. W. Chung, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10692.
- ⁸⁰ J. Wegner, S. Ceylan, A. Kirschning, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 17; D. T. McQuade, P. H. Seeberger, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6384.
- ⁸¹ P. He, S. J. Haswell, P. D. I. Fletcher, S. M. Kelly, A. Mansfield, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1150; Y. Nishina, J. Miyata, R. Kawai, K. Gotoh, *RSC Advances* **2012**, *2*, 9380.
- ⁸² T. Noel, S. Kuhn, A. J. Musacchio, K. F. Jensen, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5943; C. K. Y. Lee, A. B. Holmes, S. V. Ley, I. F. McConvey, B. Al-Duri, G. A. Leeke, R. C. D. Santos, J. P. K. Seville, *Chem. Commun.* **2005**, 2175.
- ⁸³ K. B. Sharpless, W. Amberg, Y. L. Bennani, G. A. Crispino, J. Hartung, K. S. Jeong, H. L. Kwong, K. Morikawa, Z. M. Wang, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2768.
- ⁸⁴ A. G. Helmut, R. Baumgaertner, H. A. Brune, *Chemische Berichte*, **1986**, *119*, 1694.
- ⁸⁵ K-T. Wong, Y-Y. Chien, Y-L. Liao, C-C. Lin, M-Y. Chou, M-k. Leung, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1041; S. J. Baker, Y-K. Zhang, T. Akama, A. Lau, H. Zhou, V. Hernadez, W. Mao, M. R. K. Alley, V. Sanders, J. J. Plattner; *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 4447.
- ⁸⁶ F. L. Yang, X. T. Ma, S. K. Tian, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 1582; Z. Fu, S. Huang, W. Su, M. Hong, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4992; E. Shirakawa, T. Yamagami, T. Kimura, S. Yamaguchi, T. Hayash, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17164; V. K. Aggarwal, J. R. Fulton, C. G. Sheldon, J. Vicente, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6034; J. S. Mochida, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3024.
- ⁸⁷ S. Wan, S. R. Wang, W. Lu, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4349; T. Schabel, C. Belger, B. Plietker, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2858; A. Scharf, I. Goldberg, A. Vigalok, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 967; F. Berthiol, H. Doucet, M. Feuerstein, M. Santelli, *Synthesis* **2004**, *8*, 1281; M. Feuerstein, L. Chahen, H. Doucet, M. Santelli, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 112.
- ⁸⁸ X.W. Liu, J. L. Shi, J. X. Yan, J. B. Wei, K. Peng, L. Dai, C. G. Li, B. Q. Wang, Z. J. Shi, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5774; T. Truong, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4243; A. B. Bíró, A. Kotschy, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1364; M. Baghbanzadeh, C. Pilger, C. O. Kappe, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8138; F. Besselièvre, F. M. Betzer, D. S. Grierson, S. Piguel, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3278; E. Vedejs, L. M. Luchetta, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1011.